LES ACTUALITÉS MÉDICALES

Tuberculinothérapie et Sérothérapie Antituberculeuse

LES ACTUALITÉS MÉDICALES

Collection de volumes in-16, de 96 pages, cartonnés. Chaque volume : 1 fr. 50

APERT. *Les Enfants retardataires.*
— *La Goutte et son traitement.*
AUVRAY. *Diagnostic de l'appendicite.*
BARBIER et ULMANN. *La Diphtérie.*
BÉCLÈRE. *Les Rayons de Röntgen et le Diagnostic des Maladies*, 3 vol.
BORDIER. *Les Rayons N et les Rayons N_1.*
BOUFFE DE SAINT-BLAISE. *Les Auto-intoxications de la grossesse.*
BRAQUEHAYE. *La Gastrostomie.*
BROUARDEL. *Les Accidents du travail.* 2e éd.
CARNOT. *Les Régénérations d'organes.*
CATHELIN. *Le Cloisonnement vésical.*
CERNÉ et DELAFORGE. *La Radioscopie clinique de l'estomac.*
CHANTEMESSE et BOREL. *Mouches et Choléra.*
— *Moustiques et Fièvre jaune.*
CHAVANNE. *Le traitement de la Surdité.*
CHIPAULT. *Chirurgie nerveuse d'urgence.*
CLAUDE. *Cancer et Tuberculose.*
COLLET. *L'Odorat et ses Troubles.*
COURMONT et DOYON. *Le Tétanos.*
DELHERM et LAQUERRIÈRE. *L'Ionothérapie électrique.*
DENY et CAMUS. *Les Folies intermittentes.*
DENY et ROY. *La Démence précoce.*
DOR. *La Fatigue oculaire.*
EMERY. *Le Traitement de la syphilis.* 2e édit.
ENRIQUEZ et SICARD. *Les Oxydations de l'Organisme.*
FROUSSARD. *Le Traitement de la Constipation.* 2e édit.
GAREL. *Le Rhume des Foins.*
GASTOU. *L'Ultramicroscope.*
— *Les Maladies du Cuir chevelu.* 2e éd.
— *Hygiène du Visage.*
GASTOU et GIRAULD. *Diagnostic de la Syphilis.*
GAULTIER. *Technique de l'exploration du Tube digestif.*
— *Calculs biliaires et Pancréatites.*
— *Les Dilatations de l'Estomac.*
— *Les Opsonines.*
GILBERT et LION. *La Syphilis de la Moelle.*
GILLES DE LA TOURETTE. *Les Myélites syphilitiques.*
— *Le Traitement de l'Épilepsie.*
GOUGET. *L'Artériosclérose et son traitement.* 2e édit.
GRASSET. *Diagnostic des Maladies de la Moelle.* 3e édit.
GRASSET. *Diagnostic des Maladies de l'Encéphale.* 2e édit.
GUISEZ. *Trachéobronchoscopie et Œsophagoscopie.*
HORAND. *Syphilis et Cancer.*
JOUAUST. *Les Traitements des Entérites.*
KEIM. *Les Médications nouvelles en obstétrique.*
LABBÉ (H.). *Les Médications reconstituantes.*
— *La Diathèse urique.*
LABBÉ (M.). *Le Cytodiagnostic*, 2e édit.
— *Le Sang*, 2e édit.
LANNOIS et POROT. *Les Thérapeutiques récentes dans les Maladies nerveuses.*
LEFAS. *La Technique histo-bactériologique moderne.*
LEGUEU. *Le Rein mobile.*
LE NOIR. *L'Obésité et son traitement.*
LÉPINE. *Le Diabète.* 2 vol.
LÉVY et BAUDOIN. *Les Névralgies et leur Traitement.*
LIPPMANN. *Le Pneumocoque.*
MARFAN. *Le Rachitisme.*
MAUBAN. *L'Arthritisme.*
MOSNY. *La Protection de la santé publique.*
MOUCHET. *Chirurgie intestinale d'urgence.*
NATTAN-LARRIER. *Les Médications préventives.*
NICOLAS et JAMBON. *Hygiène de la peau et du cuir chevelu.*
OPPENHEIM et LŒPER. *La Médication surrénale.*
PAUCHET. *Chirurgie des Voies biliaires.*
PÉHU. *L'Alimentation des enfants malades.*
POUSSON. *Traitement chirurgical des Néphrites médicales.*
RÉGNIER. *La Mécanothérapie.*
— *Radiothérapie et Photothérapie.*
RICHE. *Les États neurasthéniques.*
SACQUÉPÉE. *Les Empoisonnements alimentaires.*
SAINTON et DELHERM. *Les Traitements du Goitre exophtalmique.*
SÉZARY. *Tuberculinothérapie et sérothérapie antituberculeuse.*
TEISSIER. *Les Albuminuries curables.*
TERRIEN. *Thérapeutique oculaire.*
TRIBOULET et COYON. *Le Rhumatisme articulaire aigu en bactériologie.*
VASCHIDE et PIÉRON. *Psychologie du Rêve.*
VILLEMIN. *Le Canal vagino-péritonéal.*
WIDAL et JAVAL. *La Cure de Déchloruration*, 2e édit.
ZIMMERN. *La Fulguration.*
ZIMMERN et TURCHINI. *Courants de haute fréquence et d'Arsonvalisation.*

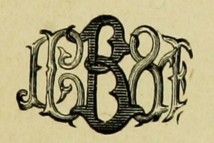
LES ACTUALITÉS MÉDICALES

Tuberculinothérapie et Sérothérapie Antituberculeuse

PAR

Albert SÉZARY

Médecin assistant du Dispensaire antituberculeux
de l'hôpital Laënnec.
Chef de clinique adjoint à la Faculté de médecine de Paris.



PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, rue Hautefeuille.

—

1912

TUBERCULINOTHÉRAPIE

ET

SÉROTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE

AVANT-PROPOS

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de thérapeutique antituberculeuse dont la pratique ait démontré la spécificité.

Les traitements par la tuberculine et par les sérums sont basés sur des principes analogues à ceux des médications spécifiques les plus efficaces : mais leur action, qui est indéniable, ne peut être comparée à l'influence si nettement curative de ces dernières.

On ne saurait prétendre, en effet, qu'ils guérissent à coup sûr. Grâce à eux, on peut aider l'organisme dans sa lutte contre le bacille de Koch et contre ses toxines, mais on ne détruit pas le microbe, on ne neutralise pas ses poisons.

Ils constituent cependant une des meilleures armes que nous possédions aujourd'hui pour lutter contre la tuberculose.

La tuberculine et les sérums antituberculeux sont des agents thérapeutiques dont le maniement est très délicat. Leur administration intempestive ou mal réglée peut amener des désastres.

On connaît maintenant une technique métho-

dique, raisonnée, consacrée par une expérience déjà vaste, qui met à l'abri de toute action fâcheuse.

Convaincu qu'elle est à la portée de tout praticien, nous l'exposerons ici le plus simplement possible, telle que nous la pratiquons au Dispensaire antituberculeux de l'hôpital Laënnec. Nous en indiquerons les résultats les mieux définis, tout en évitant de faire œuvre de bibliographe.

Nous nous estimerons heureux si nous avons vulgarisé quelque peu ces méthodes thérapeutiques et ainsi contribué à combattre un fléau social, contre lequel la médecine se trouve trop souvent encore désemparée.

I. — GÉNÉRALITÉS

Pour pratiquer sans danger la tuberculinothérapie ou la sérothérapie antituberculeuse, il nous paraît indispensable de connaître, malgré les modifications qu'on leur a apportées, les principes thérapeutiques de ces méthodes.

On sait qu'en injectant à l'homme ou à un animal certains microbes tués ou rendus moins virulents par un artifice quelconque, non seulement on ne nuit pas à la santé du sujet, mais encore on détermine chez lui la production d'anticorps bactériens, c'est-à-dire de substances capables de détruire ces microbes (bactériolysines). Si l'on renouvelle plusieurs fois ces injections, les anticorps deviennent capables de détruire des quantités d'abord faibles, puis importantes, de microbes virulents. Par un entraînement progressif, l'organisme arrive à tuer rapidement tous les germes semblables qui l'assailleront. Tel est le principe de la bactériothérapie, auquel les travaux de Wright ont récemment donné un intérêt tout particulier et qui est également appliqué à la vaccination contre certaines maladies infectieuses.

Dans certaines maladies où les accidents sont dus bien plus aux toxines sécrétées par les microbes qu'aux corps microbiens eux-mêmes, on peut également, par l'injection de doses croissantes de toxine, d'abord modifiée, puis pure, rendre l'organisme réfractaire à ces poisons, grâce à la production d'antitoxines. C'est ainsi qu'on rend des animaux insensibles à la toxicité si élevée du poison diphtérique. Telle est la toxinothérapie, qui

n'est le plus souvent réalisée que chez les animaux qu'on prépare pour obtenir des sérums thérapeutiques, mais qui trouve sa principale application clinique dans la tuberculinothérapie.

Ces deux méthodes, la bactériothérapie et la toxinothérapie, ont donc pour but de déterminer dans l'organisme la formation de substances qui détruiront les microbes ou neutraliseront leurs toxines. Elles provoquent chez lui une réaction salutaire dans un but bien défini, mais à la condition qu'il n'ait pas été trop affaibli.

Elles n'agissent, en effet, qu'indirectement. Elles augmentent seulement la puissance de l'organisme dans la lutte qu'il doit soutenir, mais celui-ci doit faire tous les frais de la réaction et, en particulier, former lui-même les bactériolysines et les antitoxines. En raison de ce rôle prépondérant qui lui est encore dévolu, on dit qu'il s'agit d'*immunisation active.*

Dans d'autres cas, la méthode curative est tout autre. On injecte, en effet, à un sujet un sérum doué de propriétés directement nocives pour le microbe ou directement neutralisantes pour sa toxine.

Tel est le principe de la sérothérapie, dans laquelle l'immunité conférée est *passive* et se produit indépendamment de l'intervention de l'organisme. Les sérums utilisés proviennent d'animaux immunisés d'une façon active par l'une des méthodes précédentes. Ils sont introduits dans la circulation du sujet malade. Ils y détruisent les microbes ou leurs toxines partout où ils les rencontrent.

La sérothérapie est la plus simple des méthodes thérapeutiques spécifiques, car elle ne nécessite aucun effort de l'organisme infecté. Dans certaines maladies graves où celui-ci est devenu incapable de toute réaction, son utilité est donc incontestable.

*
* *

Bactériothérapie, toxinothérapie et sérothérapie ont été appliquées à la thérapeutique de la tuberculose et ont constitué les principes des traitements que nous allons étudier.

Mais, lorsqu'on a mieux connu les propriétés du bacille de Koch et de ses toxines, on s'est aperçu que la réalisation de ces méthodes, si facile dans certaines maladies infectieuses, rencontrait au contraire dans la tuberculose des difficultés extrêmes.

Le bacille de Koch a, en effet, une structure toute particulière. Il est envelopppé d'une couche de cire qui le protège contre tous les agents qui parviennent à son contact. De plus, ses toxines sont multiples et ses poisons les plus nocifs ne sont pas ceux qu'il sécrète, mais ceux qu'il renferme dans son protoplasme et qu'il diffuse lentement.

Ces caractères spéciaux rendent impossible l'application intégrale des méthodes d'immunisation dont nous avons parlé. Par de nombreux artifices, on s'est efforcé de faire intervenir le plus grand nombre possible de ses poisons. A la toxinothérapie, on a tenté, théoriquement avec raison, de substituer la bactériothérapie.

Malgré les recherches, les méthodes thérapeutiques antituberculeuses ne répondent pas aux principes de spécificité absolue sur lesquels elles avaient été primitivement basées : on verra bientôt pourquoi.

II. — LES TUBERCULINES ET LES ÉMULSIONS BACILLAIRES. LEUR MODE D'ACTION

Les principes de la tuberculinothérapie. — La tuberculinothérapie n'a été primitivement qu'une toxinothérapie.

En août 1890, R. Koch, se basant sur certains faits expérimentaux, annonça que grâce à une lymphe spéciale, dont il ne révéla que plus tard la nature, il était parvenu à immuniser des cobayes contre la tuberculose, à arrêter l'évolution de la maladie chez les mêmes animaux inoculés, à guérir enfin, chez l'homme, la phtisie à la première période. Comme on le sait, à l'enthousiasme immense provoqué par cette déclaration succéda un discrédit complet, bien légitimé par les désastres que causa cette thérapeutique. En effet, la toxine soluble du bacille, employée aux doses indiquées par Koch, détermina chez la plupart des malades des accidents graves, sinon mortels. La méthode fut rapidement abandonnée.

Cependant, dans les années suivantes, on apprenait à mieux connaître le mode d'action du bacille de Koch.

On conserva le nom de *tuberculine* au bouillon de culture dans lequel des bacilles se sont multipliés pendant plusieurs semaines. Mais on se demanda si ce liquide, dans lequel se trouvaient les produits de sécrétion du microbe, contenait bien le principe qui était réellement nocif dans la tuberculose. Arloing et Bancel montrèrent que l'action toxique du sérum sanguin et des humeurs

des tuberculeux, ainsi que celle du suc des produits tuberculeux, ne saurait être identifiée à l'action de la tuberculine. Cependant Leber a reconnu l'existence, dans le sérum et les organes des tuberculeux, d'une antituberculine. Ce premier point n'est donc pas définitivement élucidé.

Mais surtout, à côté de la tuberculine proprement dite, qui représente la toxine soluble du bacille de Koch, celle qui diffuse dans le bouillon de culture, on a découvert que le corps même des bacilles contient des poisons extrêmement violents, qui sont intimement adhérents au protoplasma microbien et qui ne diffusent pas spontanément dans les milieux liquides. Ces poisons adhérents, dont l'existence est prouvée par ce fait que l'injection de bacilles tués produit des effets semblables à celle de bacilles vivants, ont été bien étudiés par Auclair, qui a isolé successivement un poison soluble dans l'éther (éthéro-bacilline) doué de propriétés caséifiantes, un poison soluble dans le chloroforme (chloroformo-bacilline) doué de propriétés sclérosantes et une troisième substance, très toxique pour les animaux, la bacillo-caséine.

Ces découvertes montrent que, si l'on veut réaliser un traitement spécifique de la tuberculose, il faut s'adresser non seulement à la tuberculine, comme l'avait fait Koch au début, mais encore aux corps bacillaires. Théoriquement, il semble nécessaire d'adjoindre la bactériothérapie à la toxinothérapie. Certains n'accordent même leur confiance qu'à la bactériothérapie.

Cependant, quelques auteurs, parmi lesquels nous citerons Gœtsch, Petruschky, Spengler, conservaient leur foi dans la tuberculinothérapie. Sans tenir compte des considérations précédentes,

dont plusieurs n'ont d'ailleurs été connues qu'après leurs travaux, ils reprirent la méthode de Koch, et, pensant que sa technique n'avait failli que par excès de doses, traitèrent prudemment des malades par des quantités infinitésimales de tuberculine. Certains résultats répondirent à leurs espérances. L'expérience sur un plus grand nombre de cas vint fortifier leur confiance et leur montra que, bien maniée, cette méthode était certainement inoffensive. Leur technique se précisa bientôt, de même que les indications devinrent plus nettes. L'usage de la tuberculinothérapie se répandit progressivement, surtout en Allemagne, en Suisse et en Belgique. On peut aujourd'hui reconnaître que la phase de tâtonnements est terminée et qu'elle mérite d'entrer dans la pratique courante.

Notons que les résultats encourageants obtenus avec la tuberculine proprement dite ne concordent nullement avec les données précédentes qui indiquent l'importance, primordiale en théorie, des corps bacillaires.

Aussi, dans l'espoir d'obtenir des succès plus brillants, d'autres auteurs, à la tête desquels il faut placer Koch, employèrent des préparations de corps bactériens. L'action de ces dernières n'est pas encore définitivement établie, mais il ne semble pas qu'elle soit plus favorable que celle de la tuberculine elle-même.

C'est là une première contradiction entre les principes théoriques de la thérapeutique spécifique de la tuberculose et ses résultats pratiques. Cette contradiction n'est d'ailleurs pas la seule, et nous verrons, par la suite, que les bases théoriques ne sauraient être maintenues qu'avec les plus grandes réserves.

Les tuberculines et les émulsions bacillaires. — Le nombre des tuberculines est déjà considérable et il est possible qu'il augmente encore dans de notables proportions. Cette multiplicité des agents thérapeutiques constitue un premier écueil pour le praticien.

Les principes qui ont présidé à la préparation des tuberculines sont, de plus, très variables. Nous les grouperons ici d'une façon aussi simple que possible, sans vouloir les citer toutes, et en insistant seulement sur celles qui ont fait leurs preuves.

Les unes ne contiennent que des toxines diffusibles : tel est, par exemple, le bouillon filtré des cultures du bacille de Koch.

D'autres, comme les émulsions bacillaires (qu'on range assez improprement parmi les tuberculines), ne renferment que des corps microbiens.

D'autres sont mixtes et renferment à la fois des poisons diffusibles et des poisons adhérents (tuberculines de Koch, de Béraneck, de Calmette, etc.).

D'autres enfin sont des tuberculines ou des émulsions bacillaires, modifiées par des procédés chimiques ou biologiques.

Certains auteurs n'emploient, dans leur préparation, que des bacilles de la tuberculose humaine. Quelques-uns même ne se servent que des bacilles provenant de l'expectoration du sujet à traiter (Krause, Häntjens, Rothschild) : cette méthode, qui compliquerait beaucoup la tuberculinothérapie, n'a pas fait de preuves concluantes et serait inutilisable pour les sujets qui n'expectorent pas. Il serait plus simple, comme le fait aussi Rothschild, d'employer des bacilles humains provenant de plusieurs sources différentes.

D'autres auteurs se servent des bacilles de la

tuberculose bovine : tel est Spengler, qui pense que le bacille bovin n'est qu'une forme dérivée du bacille humain et qui attribue à la tuberculine bovine une toxicité peu élevée,

A l'Institut Pasteur de Paris, Borrel prépare une tuberculine à l'aide d'un mélange de bouillons de cultures de diverses origines : humaine, bovine, équine.

Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de ces diverses tuberculines. Auparavant, nous indiquerons les principaux caractères des plus importantes d'entre elles, en suivant une classification basée sur leur mode de préparation.

1° *Bouillons filtrés.* — La plus simple des tuberculines est représentée par le liquide filtré provenant d'une culture sur bouillon de bacilles de Koch. La culture se fait en bouillon glycériné, dans l'étuve à 38 degrés. Le filtration s'opère au moment du complet développement des bacilles, c'est-à-dire au bout de six à huit semaines.

Le bouillon filtré contient donc, non modifiées, les toxines diffusibles du bacille. Il ne renferme pas de poison adhérent.

Il a d'abord été préparé par Koch sous le nom d'*Original Tuberkulin*, ou T. O. K., mais il ne constitue pas le produit dénommé couramment tuberculine de Koch (Voir plus loin). Expérimenté par Spengler, il est surtout employé par Denys (de Louvain) qui en a réglementé la préparation et l'usage.

Il semble n'avoir d'autre avantage sur la tuberculine proprement dite que sa moindre toxicité. On peut donc l'utiliser chez les sujets qui sont trop sensibles à cette dernière. Mais il se conserve moins bien. C'est d'ailleurs une règle générale que les tuberculines se conservent d'autant plus diffici-

lement qu'elles sont moins actives ou plus diluées.

Il existe un bouillon filtré fabriqué avec des bacilles bovins : ses avantages sont fort discutables.

2° *Bouillons concentrés.* — Le type en est représenté par la tuberculine ordinaire, tuberculine brute, *Alt-tuberkulin* de Koch, ou A. T. K. : c'est la préparation qui jusqu'ici a été la plus employée.

Pour la fabriquer, on utilise, comme précédemment, le bouillon de culture du bacille humain. Mais, avant de le filtrer, on l'évapore au bain-marie d'eau bouillante jusqu'à réduction au dixième de son volume. On le filtre ensuite pour retenir les corps bacillaires.

On obtient ainsi un liquide roux-brunâtre, limpide, de consistance sirupeuse, possédant une odeur agréable qu'on a comparée à celle « de miel et de fleurs ».

Cette tuberculine ne contient pas seulement les poisons diffusibles des bacilles ; car, sous l'influence de la glycérine agissant à chaud, ces derniers abandonnent une certaine quantité de poisons adhérents : c'est donc une tuberculine mixte, dans laquelle cependant les poisons diffusibles paraissent prédominer.

Très concentrée et renfermant 40 à 50 p. 100 de glycérine, elle se conserve pendant des années, à condition qu'elle ne soit exposée ni à la lumière, ni à la chaleur. Mais ses solutions diluées sont plus altérables, selon la règle indiquée plus haut.

De l' A. T. K. on doit rapprocher la *tuberculine de Jacob*, obtenue par la réduction à 8 p. 100, à chaud, dans le vide, d'un bouillon de culture où se sont développés des bacilles d'une virulence constante.

Spengler a préparé avec des bacilles bovins une tuberculine analogue à celle de Koch (*tuberculine*

bovine. Perlsucht-tuberkulin). Elle aurait une action plus douce que l'A. T. K. et pourrait être utilisée chez les sujets qui ne supportent pas cette dernière.

Il existe enfin un bouillon concentré ne contenant que des poisons diffusibles : c'est la *Vacuum-tuberkulin*, que l'on prépare en ramenant au dixième de leur volume, dans le vide, à basse température, le bouillon de culture de bacilles humains ou bovins. De cette façon, les corps bacillaires n'abandonnent aucun de leurs poisons adhérents.

3° *Tuberculines purifiées.* — Les bouillons de culture, concentrés ou non, contiennent en solution les poisons diffusibles auxquels on donne le nom générique de tuberculine. En réalité celle-ci, dont la présence est cependant bien démontrée par les injections de la solution chez les animaux, n'a pas été isolée. On sait seulement qu'elle est stable en solution concentrée et qu'elle supporte alors toutes températures jusqu'à 250 degrés. Sa nature même n'est pas définitivement établie, bien qu'on la considère le plus souvent comme une albumine.

Quoi qu'il en soit, la tuberculine se trouve mêlée dans les bouillons de culture aux substances qui ont servi à préparer ceux-ci, en particulier à des peptones dont l'injection n'est sans doute pas sans action.

C'est pourquoi Koch avait déjà songé à isoler, au moins relativement, la tuberculine et y avait réussi en la précipitant par l'alcool dans les bouillons de culture. D'après Hunter, ce précipité aurait, chez l'homme, une action élective sur les lésions, tandis que les substances solubles dans l'alcool auraient une action thermique : on voit donc l'intérêt qui s'attache à cette purification de la tuberculine.

Le précipité obtenu est lavé plusieurs fois à

l'alcool, desséché dans le vide, puis à 100 degrés et enfin pulvérisé. La poudre blanchâtre, qui résulte de ces manipulations, est soluble dans l'eau. Les solutions ont les mêmes propriétés que la tuberculine brute. Elles en diffèrent seulement par leur activité qui est quarante fois plus grande. Les principaux avantages de cette *tuberculine purifiée* seraient, d'après M. Kuss, une activité constante, une conservation facile, une action douce.

En Allemagne, on prépare, selon une méthode indiquée par Koch, une tuberculine à l'aide d'un bouillon privé d'albumoses, de peptones, de substances extractives de la viande et du sang. C'est la *tuberculine A. F.*, dont l'emploi est d'ailleurs peu répandu.

4° *Tuberculines mixtes.* — Nous avons vu qu'à cause des manipulations que nécessite sa concentration, la tuberculine de Koch (A. T. K.) contient non seulement des poisons exocellulaires, mais encore des toxines adhérentes. Comme les recherches expérimentales ont prouvé le rôle important joué par ces dernières, on a fabriqué un certain nombre de tuberculines contenant systématiquement à la fois les uns et les autres. Telles sont les tuberculines de Béraneck (de Neuchâtel), de Calmette (de Lille), de Vallée (d'Alfort).

La *tuberculine de Béraneck* comprend d'une part des toxines diffusibles, provenant d'une culture sur bouillon de veau glycériné non peptonisé et évaporé dans le vide jusqu'à consistance sirupeuse, d'autre part des poisons adhérents extraits par macération des corps microbiens pendant deux heures à 60° dans une solution à 1 p. 100 d'acide orthophosphorique. Ces deux préparations sont mélangées à parties égales. La tuberculine ainsi

obtenue est diluée au vingtième pour constituer la solution mère.

La *tuberculine de Calmette* (tuberculine CL) contient, outre les toxines diffusibles dans les bouillons de culture, les poisons adhérents extraits dans le vide au moyen de la glycérine : c'est une tuberculine purifiée par précipitation alcoolique. Elle serait 10 fois plus active que la tuberculine purifiée ordinaire. Comme nous nous en sommes assuré, elle a cependant une action douce et elle est d'un emploi facile.

La *tuberculine de Vallée* contient, outre les poisons diffusibles, les endotoxines obtenues par broyage des microbes dans l'eau distillée dans une atmosphère d'hydrogène, à l'obscurité.

Ces tuberculines ne diffèrent des bouillons concentrés que par la préparation des poisons adhérents, à laquelle sont consacrées des manipulations spéciales.

5° *Tuberculines modifiées.* — Quelques auteurs se sont évertués à modifier la tuberculine par oxydation ou par adjonction de substances chimiques, telles que l'oxychlorhydrate de fer, l'arsenic. Ces préparations ont peu d'intérêt pratique.

Mentionnons cependant les tuberculines sensibilisées, qui ne seraient que des tuberculines précipitées par le sérum de chevaux hyperimmunisés. Leur tolérance est grande, mais leur activité contestée.

6° *Émulsions bacillaires.* — Ému par l'importance des toxines adhérentes, Koch fabriqua en 1897 une tuberculine connue sous le nom de T.R. et contenant exclusivement des corps bacillaires réduits après plusieurs centrifugations à l'état de minimes granulations ayant perdu toute propriété acido-résistante. De cette préparation étaient

exclus les poisons diffusibles recueillis sous le nom de T. O. après la première centrifugation.

En 1901, Koch abandonna la T. R. et la remplaça par la *Neutuberkulin*, contenant à la fois les poisons solubles et des bacilles pulvérisés.

Une émulsion bacillaire très active est fabriquée par Borrel à l'Institut Pasteur de Paris.

La valeur de ces émulsions bacillaires n'est pas encore consacrée par l'usage, elles ont été peu étudiées jusqu'ici.

Fritz Meyer (de Berlin) a préparé, sous le nom de S. B. E., une émulsion de bacilles sensibilisés par contact avec du sérum antituberculeux frais en présence duquel ils sont également broyés. Les granulations bacillaires sont ensuite séparées par centrifugation, lavées avec du sérum physiologique, puis émulsionnées dans une solution phéniquée; la S. B. E. serait moins toxique que l'émulsion de bacilles non sensibilisés.

Valeur des diverses tuberculines. — Bien que nous ayions omis de mentionner un nombre assez important de tuberculines, on sera peut-être frappé par le nombre déjà considérable de celles que nous avons signalées. En réalité, cette multiplicité des tuberculines est comparable à la pluralité des dérivés chimiques d'une substance médicamenteuse, telle que le mercure, le fer ou l'arsenic. C'est par une longue expérience qu'on arrive à guider son choix.

A l'heure actuelle, le choix d'une tuberculine est fixé, comme nous le verrons plus loin, par le type clinique de la tuberculose à traiter, la susceptibilité du sujet. Mais parmi toutes celles que nous avons citées, il n'en est que peu qui aient fait leurs preuves. Or, le praticien ne doit utiliser que celles dont un usage répété a montré à la fois l'innocuité et l'activité.

Parmi celles-ci, il faut mentionner la tuberculine de Koch (A. T. K.), que fabrique l'Institut Pasteur de Paris, la tuberculine de Béraneck, le bouillon filtré de Denys, les tuberculines solides purifiées, la tuberculine de Calmette. En pratique, le choix se trouve assez limité et, en dehors de quelques considérations d'ordre clinique que nous étudierons plus loin, leurs indications sont assez analogues. Le bouillon filtré de Denys est la préparation la moins active et la plus douce. Les tuberculines solides purifiées possèdent surtout l'avantage de propriétés constantes et bien définies. L'activité de l'A. T. K. varie, au contraire, selon la virulence du microbe qui a servi à la préparer, les conditions de sa culture.

Le praticien est souvent embarrassé pour se procurer ces préparations. En Allemagne, d'importantes fabriques, comme celle de Hoechst-sur-le-Main, se sont fait une véritable spécialité de la fabrication des tuberculines. Les tuberculines de Béraneck et de Denys se vendent dans les pays où elles sont fabriquées. En France, on peut se procurer à l'Institut Pasteur de Paris la tuberculine ordinaire de Koch (A. T. K.), la tuberculine solide purifiée, l'émulsion bacillaire de Borrel. La tuberculine de Calmette est livrée dans le commerce par la maison Poulenc.

Action de la tuberculine chez les animaux de laboratoire. — Pour conduire avec assurance et sans danger une cure par la tuberculine, il est nécessaire de bien connaître ses effets et les réactions qu'elle produit dans l'organisme sain et malade.

Tout d'abord, il est intéressant de connaître les effets de l'injection de tuberculine chez les animaux de laboratoire.

Chez le cobaye et le lapin non tuberculeux, on peut injecter sans dommage jusqu'à 5 centimètres cubes de tuberculine; ces animaux supportent même des injections répétées, sans présenter des troubles quelconques. La tuberculine ne détermine donc pas d'anaphylaxie (1) chez le cobaye et le lapin non tuberculeux.

Il n'en est plus de même chez les animaux tuberculeux. Chez eux, une faible dose de tuberculine détermine une poussée fébrile et l'injection de 1 centimètre cube produit la mort. Donc les animaux tuberculeux présentent une sensibilité exagérée à la tuberculine : tout se passe comme s'ils étaient anaphylactisés à son égard (l'infection tuberculeuse remplaçant chez eux l'injection préparante que l'on ne peut réaliser expérimentalement). Le fait est utilisé en clinique vétérinaire, en particulier chez les bovidés, pour dépister la tuberculine par la tuberculino-réaction.

Mais, fait intéressant, si l'on injecte à ces animaux de très faibles doses du poison (un millimètre cube par exemple), on peut sans danger en augmenter la quantité, à condition d'observer une progression régulière. Les animaux arrivent ainsi à supporter des doses qui, administrées d'emblée, auraient été fatalement mortelles : ils sont donc peu à peu immunisés contre la tuberculine.

Les cobayes ainsi immunisés résistent-ils mieux à la tuberculose? Le problème est intéressant, car il réalise l'étude expérimentale de la tuberculinothérapie.

Or les résultats sont peu encourageants. Dans

(1) L'anaphylaxie est l'hypersensibilité que présente l'organisme vis-à-vis d'une albumine, à la suite d'une ou de plusieurs injections préalables et bien tolérées de cette même albumine.

certains cas, l'évolution a été retardée, les lésions ont paru moins diffuses ou plus riches en tissu conjonctif. Mais on n'a pu de la sorte guérir la tuberculose du cobaye.

Remarquons que ces échecs ne doivent pas faire rejeter sans appel la tuberculinothérapie : car la tuberculose du cobaye est une tuberculose aiguë, généralisée ; elle ne saurait être comparée à la tuberculose chronique de l'homme, seule justiciable du traitement par la tuberculine. La méthode d'immunisation active ne doit pas être appliquée aux cas où l'organisme est incapable de réaction.

D'ailleurs, des injections préventives de tuberculine n'immunisent pas davantage un cobaye contre une inoculation tuberculeuse. C'est un point que nous retiendrons pour discuter le mode d'action de la tuberculinothérapie.

De l'action de la tuberculine chez l'animal on a voulu tirer un procédé capable de mesurer l'activité de chacune des préparations qui ont été proposées. Une tuberculine dite d'activité moyenne tue, à la dose de 2 à 3 décigrammes, un cobaye de 350 à 400 grammes, inoculé trois semaines auparavant (avec $0^{mgr},15$ d'une culture de bacilles humains de neuf à dix jours) et commençant à maigrir au moment de l'injection (Dönitz). En Allemagne, les tuberculines sont titrées par les soins de l'État. En réalité, l'activité d'une même tuberculine préparée avec des bacilles d'origine distincte peut varier dans de grandes proportions selon sa provenance. Aussi faut-il s'adresser à des produits fabriqués en masse et dans des établissements où l'on peut entretenir une race de bacilles d'une virulence constante. D'ailleurs la méthode précitée n'indique nullement l'activité thérapeu-

tique de la tuberculine, qui seule nous intéresse ici.

Action de la tuberculine chez l'homme : les réactions à la tuberculine. — Il faut se garder d'appliquer à l'homme le résultat des expériences faites chez les animaux.

L'homme non tuberculeux est beaucoup plus sensible que le cobaye à la tuberculine (peut-être par suite d'une infection antérieure latente et guérie ?) : c'est à l'ignorance de ce fait que sont dus les désastres de la méthode primitive de Koch. Ce savant s'étant inoculé 250 milligrammes de tuberculine ressentit des symptômes inquiétants. Il est démontré actuellement que l'homme sain réagit à la tuberculine à partir de la dose de 10 milgrammes chez l'adulte, de 5 milligrammes chez l'enfant.

L'homme tuberculeux est devenu hypersensible à la tuberculine, sauf dans le stade ultime de sa maladie où, par suite de la saturation de son organisme par les toxines tuberculeuses, ou plutôt à cause de son incapacité de réagir, elle ne détermine plus chez lui d'action appréciable.

Mais la sensibilité à la tuberculine est très variable d'un sujet à l'autre, et même, chez un tuberculeux donné, selon le jour où on l'examine. C'est qu'il ne faut pas seulement considérer l'action de la toxine, mais surtout la réaction de l'organisme à son contact. Certains malades réagissent à un millionième de centimètre cube de tuberculine, tandis que d'autres supportent facilement un millième de centimètre cube et même une dose plus élevée. On sait aussi que pendant les périodes menstruelles la femme est plus sensible que dans leur intervalle. Il résulte de cela qu'on ne saurait prévoir, en présence d'un sujet,

la dose à laquelle il commencera à réagir vis-à-vis du poison : cette dose lui est toute personnelle et peut différer totalement de celle qu'on trouvera chez un autre individu atteint d'une façon identique.

Il est de première importance de bien connaître les signes et les symptômes par lesquels l'organisme révèle sa réaction vis-à-vis de la tuberculine : car nous verrons qu'ils servent de critériums dans la pratique de la tuberculinothérapie.

On peut décrire quatre modes réactionnels principaux : ils sont tantôt associés, tantôt isolés.

Ce sont :

1° Les sensations éprouvées par le sujet dans la journée qui suit une injection de tuberculine ;

2° La réaction locale, dans la région où l'injection a été pratiquée ;

3° Les réactions thermique et cardiaque, caractérisées par l'élévation de la température et l'accélération des battements du cœur;

4° La réaction de foyer, qui consiste en congestion et reviviscence plus ou moins intense de la lésion tuberculeuse.

Ces réactions diffèrent profondément selon qu'elles sont dues à l'injection d'une dose massive ou d'une dose faible de tuberculine.

Les *réactions intenses*, dues aux fortes doses, intéressent peu le thérapeute, car il ne doit jamais les obtenir, sous peine de provoquer chez son malade les accidents graves analogues à ceux que causa la lymphe de Koch en 1890. Dans ces cas on observe de violentes poussées fébriles, un ramollissement et une extension rapides des foyers tuberculeux, une aggravation brusque de l'état général : en somme, on détermine des poussées aiguës de tuberculose et, trop souvent, celles-ci

amènent la mort à brève échéance. Ces faits montrent bien les dangers des fortes doses de tuberculine.

Les *réactions légères* sont ordinairement dues à des doses minimes de tuberculine. Dans un traitement bien conduit on doit s'efforcer de les éviter : il importe donc de bien les connaître pour les dépister lorsqu'elles sont à peine ébauchées et pour espacer ou réduire les doses ultérieures de tuberculine. (Voir *surveillance du malade*, p. 53.)

Lorsque l'injection de tuberculine est pratiquée le matin, elles s'observent ordinairement dans la journée même; mais si elles sont intenses, elles peuvent se prolonger plusieurs jours.

1. *Symptômes subjectifs.* — Ils consistent en malaise, fatigue, douleurs erratiques, énervement, phénomènes d'excitation psychique, insomnie, anorexie, troubles digestifs. Il faut donc recommander aux malades de bien s'observer après la piqûre, sans attirer d'ailleurs leur attention sur tel ou tel symptôme possible (pour éviter toute suggestion). Mais on n'omettra pas de les questionner sur les sensations qu'ils auront pu éprouver.

Lorsqu'on n'a pas dépassé la dose tolérable celles-ci sont nulles.

2. *Réaction locale ou réaction de piqûre* (Escherich). — Consécutive aux injections hypodermiques, elle consiste en phénomènes inflammatoires de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané. La peau est rouge, chaude ; elle peut avoir un aspect érysipéloïde. Le tissu cellulaire est le siège d'une tuméfaction douloureuse et particulièrement dense, qui persiste en général plus longtemps que la rougeur de la peau et peut même exister sans elle. Il n'y a jamais de sphacèle ou de suppuration, si les règles de l'asepsie ont été observées.

On ne confondra pas la réaction de piqûre avec l'ecchymose que l'on voit quelquefois succéder aux injections de tuberculine et qui paraît due à la vaso-dilatation qu'elle provoque.

Les réactions de piqûre peuvent ne témoigner que d'une réaction purement cutanée et, à l'encontre de ce que soutient Spengler, ne s'accompagner d'aucune réaction thermique ou pulmonaire. Nous les avons observées plus fréquemment avec l'A. T. K. qu'avec les tuberculines purifiées.

3. *Réaction thermique.* — La réaction thermique est caractérisée par une élévation de la température, quelle que soit son importance. Pour apprécier cette élévation thermique, il est nécessaire de connaître la température habituelle des sujets pendant au moins la semaine qui a précédé l'injection. Certains tuberculeux présentent en effet spontanément des poussées fébriles intermittentes qu'il faut distinguer de celles que cause la tuberculine. Il faut aussi recommander au malade de ne pas se surmener le jour de l'injection. Le repos absolu n'est pas nécessaire, comme nous l'avons constaté au Dispensaire de l'hôpital Laënnec : mais il est évident que, pour éviter une fièvre de surmenage qui fausserait l'observation et qui est d'ailleurs favorisée par la tuberculine,il faut recommander au patient de se fatiguer le moins possible le jour de la piqûre. D'ailleurs l'état de santé dans lequel se trouvent les malades leur interdit souvent le surmenage.

Ces précautions prises, il faut noter toute élévation thermique, ne serait-elle que de deux ou trois dixièmes de degré : cette légère modification de la courbe est déjà l'indice d'une réaction ébauchée. Le thermomètre seul la révèle. Lorsque l'hyper-

thermie est plus importante, elle peut atteindre, chez un sujet habituellement apyrétique, 39 et même 40 degrés; elle s'accompagne souvent alors de céphalée, de malaise intense et de la plupart des symptômes indiqués précédemment.

Il est très important d'étudier aussi le *pouls* du malade. Lorsque la fièvre apparaît, il s'accélère. Mais les pulsations peuvent augmenter sans que la courbe thermique soit modifiée. Cette accélération du pouls isolée est un signe qu'il ne faut pas négliger (Sahli). Comme la fièvre, elle doit être étudiée comparativement à la fréquence habituelle du pouls chez le sujet.

4. *Réactions de foyer.* — Ce sont, à notre avis, les plus importantes à connaître.

Lorsque les foyers tuberculeux sont accessibles à la vue, ces réactions sont facilement perceptibles. Tel est le cas pour les lupus, qui deviennent rouges et s'entourent d'une zone œdémateuse, puis érythémateuse; pour les ganglions tuberculeux superficiels, qui deviennent douloureux, qui peuvent même se ramollir et s'ouvrir à la peau; pour les ulcérations du larynx, qu'on voit, au laryngoscope, se tuméfier et rougir.

Au poumon, ces réactions de foyer sont plus délicates à saisir. Dans quelques cas, qui s'observent surtout au cours d'un traitement trop intensif, elles sont très marquées et se manifestent par des poussées congestives, des foyers bronchopneumoniques, des pleurésies. Le plus souvent, elles sont moins évidentes, et il faut une auscultation minutieuse pour bien les saisir. Lorsque l'on traite simultanément plusieurs malades, il est alors nécessaire, pour comparer l'état pulmonaire actuel à celui des jours précédents, de posséder des schémas

où sont représentés graphiquement les signes stéthoscopiques. A titre d'indication, nous donnons à la fin de ce volume le modèle de la notation que nous avons composée pour le Dispensaire Laënnec.

Il faut aussi s'être assuré de la constance des signes par une auscultation répétée, quotidienne si possible, pendant au moins la semaine qui précède l'injection de tuberculine : on constatera ainsi que beaucoup de sujets présentent d'un jour à l'autre des variations légères qu'il ne faudrait pas attribuer à l'influence de la tuberculine.

C'est donc par une auscultation systématique que l'on arrivera à reconnaître les réactions de foyer pulmonaires. Les signes fonctionnels thoraciques ont, en effet, une valeur bien moins grande : cependant on peut noter des douleurs thoraciques, une expectoration plus abondante, une toux plus répétée. On a vu aussi l'expectoration devenir bacillifère.

Si le malade présente des signes adventices nets (craquements par exemple), on voit ceux-ci augmenter de nombre et d'intensité, prendre un timbre particulier, plus frais, qui, à notre avis, est très caractéristique. De plus, il survient des râles dans des régions où auparavant on ne constatait que de la respiration anormale. On note assez souvent aussi des sibilances ou des frottements au voisinage de la lésion.

Lorsqu'il n'existe que des modifications de la respiration, on peut noter l'apparition de bruits adventices. Mais cela n'est pas constant : quelquefois, nous n'avons observé que l'accentuation des caractères anormaux de murmure vésiculaire. C'est ainsi, par exemple, qu'une respiration rude peut de-

venir granuleuse, qu'une expiration prolongée peut devenir soufflante. Ce sont là des réactions minimes : nous insisterons plus loin sur leur importance.

Ces réactions pulmonaires ont une durée proportionnelle à leur gravité : les plus légères ne durent qu'un ou deux jours, les autres peuvent persister jusqu'à une semaine et même davantage. Lorsqu'elles sont intenses, elles peuvent s'accompagner de fièvre, de tachycardie, de phénomènes subjectifs. A leurs moindres degrés, elles sont en général isolées et en particulier apyrétiques : d'où l'importance d'une auscultation systématique pour les dépister. On ne confondra pas les réactions tuberculiniques avec les poussées évolutives spontanées de la tuberculose. Celles-ci, sauf coïncidence, ne sont pas immédiatement consécutives aux injections ; elles durent en général plus longtemps.

Les réactions de foyer sont plus souvent isolées que les réactions fébriles : d'ordinaire, celles-ci s'accompagnent de réactions de foyer.

Mode d'action de la tuberculine. — Nous venons d'exposer les principales réactions de l'organisme vis-à-vis de la tuberculine, sans envisager leurs résultats. Avant d'aborder cette importante question, nous devons nous demander comment et pourquoi la tuberculine produit de telles réactions.

Si l'on s'en tient à la conception théorique qui a présidé à l'institution de la méthode, on doit penser que les réactions sont d'ordre spécifique, qu'elles traduisent l'effort fait par l'organisme pour lutter contre les poisons tuberculeux injectés et, consécutivement, contre ceux qu'élabore le bacille dans l'organisme. Ainsi envisagée, la tuberculinothérapie serait une thérapeutique spécifique, au moins par ses principes.

A l'heure actuelle, cette opinion ne saurait être soutenue.

D'une part, en effet, comme nous l'avons déjà exposé, les produits étiquetés tuberculine ne contiennent qu'une faible partie des poisons actifs du bacille de Koch.

D'autre part, l'organisme de l'homme ou des animaux tuberculeux présente des réactions analogues vis-à-vis de nombreuses autres toxines (du pneumobacille, du bacille pyocyanique, du vibrio Metchnikowi ; malléine), de diverses protéines et de la nucléine, de certains médicaments comme la créosote, et même du sérum artificiel. Inversement, la tuberculine provoquerait des réactions chez les lépreux, les actinomycosiques, chez certains syphilitiques non tuberculeux.

Si, d'autre part, par des doses répétées et progressivement croissantes de tuberculine, on parvient à rendre l'organisme insensible à de fortes doses de poison, à l'immuniser en un mot, on constaterait, d'après certains auteurs, que si l'on emploie ensuite une tuberculine différente de celle qui a été utilisée antérieurement, l'organisme manifeste de la sensibilité vis-à-vis de la seconde préparation. L'immunisation conférée vis-à-vis d'une tuberculine serait donc spéciale à cette tuberculine et ne s'étendrait pas aux autres tuberculines. Cette question mériterait d'ailleurs de nouvelles recherches.

Enfin, comme nous l'avons dit, cette immunisation, même vis-à-vis de plusieurs tuberculines, ne confère pas l'immunité vis-à-vis de l'inoculation tuberculeuse.

L'expérimentation chez les animaux, les effets de la tuberculinothérapie chez l'homme s'accordent donc pour dénier à celle-ci une action spécifique évidente

On a cherché cependant à prouver celle-ci par l'étude des propriétés humorales chez les sujets soumis à ce traitement. On a invoqué une légère leucocytose, avec polynucléose ou éosinophilie, la production de précipitines, l'augmentation des agglutinines, la déviation de complément en présence des bacilles de Koch, le relèvement de l'indice opsonique. Mais ces phénomènes sont loin d'être constants. Dans les cas positifs même, leur interprétation est discutable. Ils ne sauraient donc prouver la spécificité de la tuberculinothérapie.

D'autres auteurs, comme Sahli, prétendent que le but de la tuberculinothérapie doit être la mithridatisation, c'est-à-dire l'accoutumance progressive à la tuberculine. Mais on peut leur objecter que cette accoutumance se trouve justement réalisée dans les cas les plus graves et les plus rapidement mortels de la maladie, à savoir dans ses formes aiguës ou à la période cavitaire de la tuberculose chronique du poumon.

Aussi doit-on rayer la tuberculinothérapie du groupe des médications spécifiques proprement dites. Cela ne veut pas dire qu'elle doive être rejetée et qu'elle n'ait aucune valeur thérapeutique.

Même théoriquement, on ne saurait lui dénier, en raison de son origine, un caractère partiellement spécifique. De plus, les essais répétés depuis plus de dix ans montrent qu'en pratique elle peut avoir une action des plus utiles, comme nous l'exposerons plus loin.

Pour expliquer cette action, on a émis de multiples hypothèses, dont aucune ne peut être démontrée et que le but essentiellement pratique de ce livre nous permet de passer sous silence. Nous relaterons cependant l'opinion de Kuss,

basée uniquement sur l'observation clinique, et qui nous paraît la plus acceptable. Cet auteur attribue le rôle prédominant aux réactions de foyer, qui ont pour effet de remanier les lésions tuberculeuses. « En tuberculinothérapie, dit-il, on poursuit un autre objectif que la toxi-immunisation, on cherche surtout à modifier, directement ou indirectement, les lésions tuberculeuses. » C'est l'ancien principe de la méthode substitutive, appliqué depuis Bordeu et Pidoux à la phtisiothérapie.

Pour notre part, nous nous rallions à son opinion, ajoutant que par la tuberculinothérapie on remanie non seulement les lésions tuberculeuses, mais on agit aussi sur les poussées évolutives de la maladie, dont une intéressante étude a été faite par Bezançon et de Brunel de Serbonnes : en remaniant ces poussées spontanées, on agit certainement sur les foyers tuberculeux, on agit encore sur les réactions immunisantes de l'organisme qui spontanément n'arrivent jamais qu'à un résultat très partiel. Si d'autres médicaments, comme nous l'avons dit, provoquent des réactions analogues dans l'organisme, on doit cependant leur préférer la tuberculine, qui a pour elle l'avantage, d'abord d'une origine partiellement spécifique, ensuite d'une action constante et non irrégulière comme celle de ces substances, enfin d'une application inoffensive et d'une pratique bien réglée actuellement.

En somme, la valeur théorique de la tuberculinothérapie est contestable. Sa valeur pratique n'en est pas moins réelle et compréhensible, quoique limitée, comme nous allons le voir.

III. — ÉTUDE PRATIQUE DE LA TUBERCULINOTHÉRAPIE DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Principes généraux. — La tuberculinothérapie n'est donc pas un traitement spécifique et elle n'agit qu'en provoquant dans l'organisme des réactions dont nous avons étudié les principaux caractères. Elle ne doit donc être appliquée qu'aux sujets susceptibles de réaction.

Mais, en pratique, faut-il provoquer ces réactions de façon à ce que leurs manifestations soient très marquées? ou bien doit-on tendre à éviter leur production? C'est là une question qui est vivement débattue.

Les dangers des réactions intenses sont indiscutables. Sans revenir sur les effets désastreux de la lymphe de Koch, et pour nous en tenir à des phénomènes moins bruyants, nous signalerons que, même atténuées, elles peuvent transformer une tuberculose chronique en tuberculose aiguë : le ramollissement d'un foyer caséeux qui se déverse dans les bronches peut produire une broncho-pneumonie bacillaire, l'ulcération d'un vaisseau peut déterminer la granulie ou une méningite, la résorption de produits ramollis en masse et non éliminés peut amener une altération de l'état général et une cachexie lente. Tous les auteurs sont d'accord sur ces points.

Il n'en est plus de même pour les réactions légères : ici, les avis sont partagés.

Petruschky, Spengler, Rœmisch, Krause, etc. croient à l'utilité et même à la nécessité des réactions

légères : ces auteurs cherchent à produire des réactions de foyer sans réaction fébrile et insistent sur l'hyperhémie locale qu'elles produisent.

Mais si, dans certains cas, les réactions ont paru utiles, dans d'autres elles ont aggravé l'état des malades. Aussi quelques auteurs, comme Denys, Sahli, croient-ils à l'inutilité et même au danger des réactions légères : elles ne seraient nullement nécessaires pour amener l'amélioration ou la guérison.

Pour nous, nous partageons entièrement l'opinion de Turban : « Il est impossible d'éviter systématiquement toute réaction de foyer, si l'on veut obtenir une action curative. » Même avec des doses infinitésimales de tuberculine, nous avons constaté, à une auscultation très attentive, des signes très légers d'une réaction pulmonaire : les mêmes faits ont été notés par Kuss. Il faut encore compter, comme dit Guinard, avec les réactions qu'on ne peut dépister. Donc, tout traitement par la tuberculine provoque des réactions. Celles-ci, avec toute technique prudente, sont peu marquées et ordinairement limitées au foyer tuberculeux : elles ne sont jamais dangereuses.

Mais on doit se comporter comme si l'on voulait éviter toute réaction. Avec cette méthode, il se produit cependant des processus locaux inévitables, il peut aussi survenir des phénomènes généraux, dont l'importance permettra de régler, comme nous le verrons, la technique du traitement. Isolés, ces incidents n'ont aucune gravité : ils peuvent même hâter l'amélioration ; mais, encore une fois, ils ne doivent pas être recherchés, car on ne peut graduer leur intensité, et ils peuvent aussi aggraver les lésions.

On n'en doit pas moins maintenir la règle ini-

tiale et n'appliquer la tuberculinothérapie qu'aux sujets capables de réaction.

Indications et contre-indications de la tuberculinothérapie. — Pour reconnaître si un sujet est ou non justiciable de la tuberculinothérapie, il faut l'avoir suivi pendant plusieurs jours ou mieux pendant plusieurs semaines, avoir étudié le processus évolutif de sa maladie et noté avec soin ses signes stéthoscopiques, sa température, son pouls, son poids. Nous insistons encore sur l'utilité d'ausculter chaque jour les poumons, afin de dépister des modifications spontanées que nous avons fréquemment observées (*Progrès médical*, 1911, nº 37) et qu'il faut se garder, plus tard, d'attribuer à la tuberculine. On examinera aussi les crachats au point de vue bactériologique, on notera leur abondance.

Si possible, on soumettra le malade, avant et pendant le traitement, au repos le plus complet, afin qu'il se trouve dans les meilleures conditions pour en bénéficier : c'est ce qu'on obtiendra le mieux avec une cure sanatoriale. Mais si le sujet ne peut pas garder ce repos, on ne le privera pas pour cela des bienfaits qu'il peut retirer de la tuberculine. On sera alors plus sévère dans le choix des malades et dans la conduite du traitement. Au Dispensaire de l'hôpital Laënnec, nous avons traité de cette façon des tuberculeux qui ont supporté la cure sans plus d'inconvénients que les malades hospitalisés.

Il ne faut donc pas opposer la cure sanatoriale à la cure tuberculinique : l'une ou l'autre peut être employée exclusivement, mais c'est leur association qui est la plus favorable.

Le malade ayant été bien observé, il importe de prendre une décision pour le soumettre ou non à la tuberculinothérapie.

I. — Dans un premier groupe de faits, l'hésitation n'est pas permise : les *contre-indications sont formelles*. Ici se placent :

1° Toutes les formes de tuberculose aiguë (granulie d'Empis, pneumonie caséeuse, bronchopneumonie tuberculeuse) ;

2° Les tuberculoses subaiguës, fébriles, à évolution rapidement destructive ;

3° Les tuberculoses étendues, si elles s'accompagnent de symptômes généraux marqués (comme les tuberculoses ramollies ou cavitaires évolutives, avec fièvre et cachexie) ;

4° Les tuberculoses à lésions discrètes, mais avec altération grave de l'état général : tachycardie, teint plombé, etc. ;

5° Les tuberculoses avec infections associées.

II. — *Certaines contre-indications ne sont que relatives :* ce sont des cas dans lesquels un praticien expérimenté pourra essayer avec prudence la tuberculinothérapie et, ayant tâté le terrain, poursuivre le traitement, s'il s'est convaincu que le malade peut en bénéficier.

Tout d'abord il existe des *contre-indications passagères*. Certains sujets, au cours d'une poussée aiguë, ne doivent pas être tuberculinisés : mais, cette poussée calmée, soit spontanément, soit par l'action d'une cure au sanatorium ou de la sérothérapie, ils redeviennent justiciables du traitement.

D'autres contre-indications sont plus discutables. En général, les auteurs allemands sont à ce sujet beaucoup moins sévères que les auteurs français.

La *fièvre*, lorsqu'elle dépasse 38 degrés (température rectale) nous paraît une contre-indication au moins passagère. Dans notre pratique, nous n'avons traité certains sujets fébriles qu'après avoir fait

tomber leur température d'une façon définitive au-dessous de 38 degrés par une cure de repos bien conduite. Nous n'avons donc jamais tuberculinisé de malades franchement fébriles. On sait, en effet, que ceux-ci supportent difficilement le traitement et peuvent, à la suite des réactions, présenter une sérieuse aggravation. Cependant la plupart des médecins allemands n'émettent pas les mêmes réserves : certains prétendent même amener ainsi la chute de la température (Bandelier et Rœpke) ; mais, comme le fait remarquer Sahli, cet abaissement de la température n'est souvent pas de bon augure et précède la mort de quelques semaines. Notre règle, en présence d'un tuberculeux pyrétique ne présentant aucune des contre-indications formelles, sera donc de lutter contre la fièvre par une cure de repos absolu et prolongé : si celle-ci est inefficace, nous ne tenterons pas la tuberculine ; si elle abaisse la température aux environs de 37 degrés, le traitement sera administré avec prudence.

Les *hémoptysies* répétées ne sont pas en général une contre-indication, car la tuberculine est un médicament hypotenseur qui peut les influencer favorablement. Mais il ne faut pas oublier que les sujets à hémoptysies répétées sont ceux qui font volontiers des poussées congestives dont elles sont le résultat, et que la tuberculine, administrée sans prudence, favorise ces poussées pulmonaires à manifestation hémoptoïque. On ne commencera donc que par des doses infinitésimales et on ne progressera qu'avec une lenteur excessive. Dans tous les cas, on suspendra les injections pendant les hémoptysies.

Les *névropathes* supportent généralement mal la tuberculine : en particulier, leur état nerveux s'aggrave, et nous avons vu deux malades

non avertis présenter, après une injection, des crises nerveuses dont ils n'avaient plus souffert depuis plusieurs années : mais ces accidents sont passagers et ne constituent pas une contre-indication. Ces faits s'expliquent d'ailleurs facilement par l'action élective de la tuberculine sur le système nerveux (Turban, Borrel).

L'*insuffisance cardiaque* accusée est une contre-indication absolue : dans ces cas, la tuberculine peut amener du collapsus, des syncopes ou de l'asystolie.

La *néphrite*, le *diabète*, la *grossesse*, la *maladie de Basedow*, le *tabes* commandent la prudence, mais ne contre-indiquent nullement la méthode.

Il peut exister des CONTRE-INDICATIONS D'ORDRE SOCIAL. En effet, comme nous le verrons, le sujet traité doit savoir analyser les symptômes qu'il ressent, suivre les conseils qu'on lui donne, prendre sa température. Il doit surtout disposer de son temps suffisamment pour se prêter à un traitement prolongé qui, pendant plusieurs mois, une ou deux fois par semaine, lui prendra quelques heures : il doit pouvoir prendre un repos, au moins relatif, le jour de l'injection. Il ne faut jamais négliger de prévenir le patient de la longue durée du traitement et de l'inutilité d'une cure écourtée.

III. — Arrivons maintenant aux *indications* nettes de la tuberculinothérapie.

D'une façon générale, ce sont les cas de tuberculose qui ne figurent pas dans l'énumération précédente.

Mais tous ces cas ne sont pas également influencés.

En première ligne, il faut citer, comme l'indique Rénon, les *tuberculoses torpides*, déjà traitées et améliorées par les médications ou la cure d'air : l'état général est parfait, mais l'état local s'immobilise

dans des signes invariables. Rénon a vu s'améliorer des lésions bilatérales et même de petites cavernes chez des sujets atteints d'ancienne date : « L'étendue et la profondeur de la lésion ne sont pas, *à priori*, un obstacle au traitement, si elle est arrêtée depuis quelques mois dans son évolution. » Dans ces cas, on note des signes d'auscultation d'une fixité désespérante. Souvent la tuberculine facilite l'élimination des parties caséifiées et sclérose en grande partie ces vieilles lésions (Kuss).

De cette forme immobilisée on doit rapprocher les *tuberculoses bilatérales*, *lentement évolutives*, apyrétiques et compatibles avec un bon état général : la tuberculine en favorise la régression et la cicatrisation.

En seconde ligne, nous signalerons les *tuberculoses récentes*, *peu étendues*, à la condition qu'elles soient apyrétiques, qu'elles s'accompagnent de troubles généraux peu marqués et facilement améliorés par une hygiène méthodique : il s'agit, en somme, de lésions au début, à tendance évolutive favorable. Mais on ne doit pas limiter les indications aux cas de tuberculose fermée, ne se manifestant que par des anomalies respiratoires. Il faut y adjoindre les cas où les malades rejettent des bacilles dans leur expectoration, où les signes stéthoscopiques sont déjà des craquements humides ou des râles ordinairement localisés. Pour fixer l'opportunité d'une cure par la tuberculine, on se basera donc plus sur les symptômes généraux et la tendance évolutive que sur les signes locaux.

Nous devons citer enfin les *formes larvées de la tuberculose* : les sujets lymphatiques, certains neurasthéniques, certains anémiques et chlorotiques, certains rhumatisants ou dyspeptiques, tous entachés d'une

tuberculose qu'il faut savoir dépister, sont éminemment justiciables de la tuberculinothérapie.

En résumé, les principales indications sont fournies par les tuberculoses torpides et elles sont d'autant plus formelles que l'évolution de la maladie est plus lente. C'est dans ces cas, en effet, que le sujet est capable de réaction et que la tuberculine peut efficacement l'aider à la réaliser.

Aussi la tuberculose pulmonaire des jeunes enfants, qui évolue rapidement, est-elle rarement justiciable de la tuberculine, comme l'ont vu Petruschky, Escherich, à l'encontre de Schlossmann, alors que l'adénopathie trachéobronchique en constitue une indication précise (Gouraud). Les manifestations muqueuses et cutanées de la scrofule seraient heureusement modifiées, mais d'une façon passagère, d'après Escherich.

Conduite générale du traitement. — Le traitement consiste en injections sous-cutanées répétées de doses progressivement croissantes de tuberculine.

Comme nous l'avons dit, il importe à tout prix d'éviter des réactions intenses, toujours dangereuses, et il faut se conduire comme si l'on voulait éviter toute réaction : tel est le principe qui doit constamment guider le thérapeute. C'est pourquoi les doses sont d'abord minimes et ne deviennent plus importantes qu'après une accoutumance développée peu à peu par des injections de quantités progressivement croissantes. De la sorte, et avec certaines réserves que nous formulerons plus loin, le sujet s'habitue à la tuberculine, s'immunise progressivement contre elle et se trouve plus apte à en subir l'heureuse influence, tout en évitant ses dangers.

Les réactions dues aux injections de tuberculine se produisent à certains moments de la cure, que l'on pourrait appeler critiques et qu'il est utile de bien connaître, car c'est alors que la vigilance du médecin doit redoubler. C'est souvent aussi de sa conduite en ces circonstances que dépend le succès du traitement.

Nous distinguerons d'abord *trois moments critiques* :

1° La première injection. Dans ce cas, en effet, la réaction n'est que l'expression de la sensibilité toute spéciale du tuberculeux vis-à-vis de la tuberculine, sur laquelle nous avons déjà insisté.

2° Les deuxième, troisième, ou quatrième injections.

D'après certains auteurs, en particulier pour Kuss, pour Lesné et Dreyfus, il s'agirait alors d'anaphylaxie vis-à-vis de la tuberculine injectée. On sait que certains poisons, à une dose habituellement non toxique pour un animal, deviennent très dangereux au cours d'une deuxième injection, faite au même animal plus de douze jours après une première injection qui était inoffensive. Il en serait de même pour la tuberculine. L'injection chez un tuberculeux peut amener des réactions thermiques ou pulmonaires de plus en plus intenses au fur et à mesure qu'on renouvelle les injections, même sans augmenter les doses, de telle sorte que bientôt, sous peine d'accidents graves, on est obligé de suspendre le traitement. Le fait est indéniable, mais son explication par l'anaphylaxie est contestée par certains auteurs.

3° L'injection qui introduit dans l'organisme la dose maxima de tuberculine susceptible d'être supportée sans réaction par le sujet. Cette dose

intolérable n'est souvent pas atteinte au cours d'une cure méthodique, parce qu'elle peut être très élevée, et l'on se contente, arrivé à une certaine dose, de renouveler cette dernière sans l'augmenter. Dans certains cas, au contraire, elle correspond à une quantité très faible de tuberculine, qu'il est impossible de dépasser.

Il est de plus des *circonstances accidentelles* prévues (période menstruelle, infection) ou imprévues et inconnues, qui exaltent pour un temps la susceptibilité de l'individu.

Tels sont les principaux écueils de la cure tuberculinique. Selon les cas, ils se présentent avec une intensité plus ou moins grande, ou bien ils font défaut : certains sujets sont d'emblée très tolérants et supportent sans réaction les doses les plus considérables de tuberculine ; d'autres, au contraire, sont extrêmement susceptibles. Autant la conduite est facile dans le premier cas, autant elle est difficile dans le second.

Si le facteur individuel est réel, il ne faut pas négliger le rôle de la méthode employée. D'une façon générale, si, d'emblée, on a su éviter les réactions, on conduira le traitement avec plus de facilité que si, dès le début, l'organisme a dû réagir au contact de doses trop élevées de tuberculine.

Voici comment nous conseillons de conduire la cure.

Dose initiale. — Il est malheureusement impossible de fixer une dose initiale qui, appliquée à tous les cas, soit toujours supportée sans réaction. Cette dose varie essentiellement selon la susceptibilité de chaque malade.

On a essayé de mesurer cette susceptibilité individuelle. Plusieurs auteurs ont insisté sur la relation entre cette dernière et l'intensité de l'intra-

dermo-réaction faite avant le traitement. Mantoux a même préconisé l'intradermothérapie qui objective en quelque sorte, aux yeux de l'observateur, les réactions de l'organisme vis-à-vis de la tuberculine. Nous avons essayé d'appliquer cette technique et de la régler en injectant dans le derme des doses progressivement croissantes de tuberculine. Mais il ne nous a pas paru qu'il y ait parallélisme entre les réactions intradermiques d'inoculation et les réactions générales (en particulier les réactions de foyer).

Nous ne croyons pas davantage qu'on puisse résoudre le problème en pratiquant une intradermo-réaction selon la technique habituelle, c'est-à-dire en injectant une goutte d'une solution à 1 gramme p. 5.000 (soit un centième de milligramme de tuberculine), ou même, comme nous l'avons tenté, des doses plus faibles (un quart de millième de milligramme). Les réactions cutanées, comme nous l'avons montré à l'encontre de plusieurs auteurs, ne permettent pas de prévoir la susceptibilité de l'organisme à la tuberculine.

Actuellement, on tend de plus en plus à débuter par des doses minimes.

On sait que toutes les préparations n'ont pas la même activité. Nous parlerons surtout ici de l'A. T. K. (tuberculine de Koch), telle qu'elle est fabriquée à l'Institut Pasteur de Paris, et des tuberculines solides purifiées (comme celle de l'Institut Pasteur et la tuberculine CL). Nous envisagerons ultérieurement la posologie des autres tuberculines.

Mais auparavant il est nécessaire de s'entendre sur l'*unité de dosage* de ces préparations. *Il importe de retenir que pour les tuberculines liquides* (*type* A. T. K.), *nous adoptons le centimètre cube et pour*

les tuberculines solides (tuberculine purifiée, tuberculine CL), le milligramme.

Certains auteurs, dans les cas très favorables, débutent par des doses de 0cmc,0001 ; 0,0002 (Petruschky, Kuss); 0,00001 (Koch, Turban de Davos, Jacquerod de Leysin). D'autres emploient des quantités beaucoup plus petites. Béraneck, Denys descendent jusqu'au millionième de centimètre cube. Nous nous rapprochons de ces derniers auteurs. Le plus souvent, nous commençons la cure par une dose de un millionième de centimètre cube (0,000001) ou de cinq millionièmes (0,000005). Cette pratique nous est dictée par ce fait, constaté aussi par Gouraud et Krantz, qu'après injection d'une dose supérieure (0,00001), nous avons dans quelques cas observé déjà de faibles réactions (élévation thermique de trois dixièmes de degré, réaction de piqûre, légère réaction de foyer).

Nous préférons donc commencer par les petites doses, de façon à éviter dès le début les réactions qui influent toujours plus ou moins sur la tolérance ultérieure du malade à la tuberculine (Denys).

Pour la tuberculine solide purifiée, qui est plus active mais relativement plus douce, nous débutons par 0mgr,00001 (1 centmillième de milligramme).

En règle générale, plus la tuberculose pulmonaire est grave, plus la dose initiale doit être faible : car c'est dans les cas les moins favorables que la susceptibilité est la plus grande. Cette remarque s'applique surtout aux faits présentant une contre-indication relative.

Intervalles des injections, progression des doses. — Pour déterminer les intervalles qui doivent séparer les injections et le mode de progression des doses, il n'est pas de règle absolue

applicable à tous les cas. La conduite à tenir dépend de la tolérance du malade.

J'envisagerai successivement : les cas faciles où la tolérance est parfaite et à propos desquels je décrirai la conduite générale du traitement ; les cas tardivement intolérants, répondant aux faits où, après plusieurs semaines, on se heurte à des réactions répétées vis-à-vis d'une dose assez importante qu'on ne peut plus dépasser ; les cas où l'intolérance se manifeste dès les premières injections. C'est après avoir bien établi les principes de la cure que je décrirai les détails de sa technique.

1° Cas tolérants. — Étudions le mode de traitement chez un sujet dont l'organisme est aussi tolérant que possible, c'est-à-dire ne présente aucune réaction si les doses qu'on injecte sont judicieusement réglées. C'est celui qu'au début l'on doit appliquer uniformément à tous les cas.

Tout d'abord, on ne doit pas répéter chaque jour l'injection. De la sorte, on accumulerait des produits toxiques, on ne laisserait pas à l'organisme le temps de réagir complètement ; s'il se produisait des réactions intenses, on ne pourrait souvent les reconnaître suffisamment et on s'exposerait à les aggraver. Si l'on veut appliquer à la tuberculinothérapie les notions modernes sur l'immunité, on étayera ce principe sur l'existence d'une phase négative, constatée par Wright dans les jours qui suivent l'injection et pendant lesquels l'organisme devient hypersensible.

Habituellement, on fera deux injections par semaine. Pour les doses infinitésimales, on peut en pratiquer trois. Lorsqu'on parvient aux quantités plus importantes (dixième de centimètre cube), on peut au contraire les espacer d'une semaine.

De plus, les doses seront progressivement croissantes. L'injection répétée d'une même quantité de tuberculine, comme la pratiquait Jessen, amène l'accoutumance et devient inefficace.

Mais, sur le mode de progression des doses, les avis sont très partagés.

Certains, comme Ehrlich et Guttmann, Engel et Bauer, Petruschky et Mœller, débutent par des quantités assez importantes, puis injectent des doses très répétées et rapidement croissantes. Cette méthode est peu employée; elle est, en effet, dangereuse en raison des réactions intenses qu'elle peut éveiller.

Au contraire, actuellement, on procède avec plus de douceur.

Certains, avec Denys, progressent selon le mode géométrique : les solutions sont de 1 en 1, puis de 10 en 10, de 100 en 100 fois, etc... plus fortes. D'autres, comme Béraneck et Sahli, emploient des solutions dont la concentration suit une progression arithmétique (1/128, 1/64, 1/32, 1/16, etc.) et qu'ils injectent par doses croissant de 1/20e ou 1/10e de centimètre cube.

La deuxième méthode est la plus prudente, mais elle s'immobilise trop longtemps dans les doses les plus faibles. La première, après avoir consacré un temps assez long aux doses minimes, atteint cependant les doses moyennes au bout de quatre mois, puis brûle les étapes jusqu'au septième mois : la cure est d'une lenteur excessive au début, d'une rapidité très grande à la fin.

Nous pensons qu'il faut éviter l'immobilisation presque absolue du début, qui caractérise beaucoup de méthodes. Il est cependant essentiel, pendant les huit ou dix premières injections, de pro-

céder avec une grande douceur pour éviter l'intolérance initiale. Mais, cette période dangereuse écoulée, nous pensons qu'il faut augmenter les doses plus rapidement. La méthode complète de Béraneck demande dix-sept mois de traitement : c'est évidemment trop pour beaucoup de cas. La méthode de Denys montre, d'autre part, qu'on peut impunément augmenter rapidement les doses à partir du moment où l'organisme s'est accoutumé à la tuberculine : mais nous croyons inutile la longue période de préparation qui dure trois mois et que l'on peut réduire, dans les cas favorables, à un mois environ.

Nous adopterions donc plutôt dans ses grandes lignes la progression de Bandelier et Roepke. Mais nous lui adressons deux reproches : de débuter par des doses trop élevées et de progresser d'une façon trop rapide.

A titre d'indication générale, nous conseillons donc la progression suivante, qui ne pourra être appliquée intégralement que dans les cas où l'organisme ne présentera aucune réaction pendant tout le cours du traitement. Aussi, comme toute autre méthode, est-elle appelée à subir, en pratique, des interruptions momentanées, des modifications par répétition de doses, qui sont en rapport avec les réactions individuelles. En particulier, les injections doivent être suspendues chez la femme pendant la période menstruelle.

Dans notre progression nous évitons de doubler les doses (car nous avons constaté que cette méthode n'est pas sans inconvénients) : nous nous contentons approximativement de les augmenter seulement de moitié. La voici appliquée à l'A. T. K

0^{cc},000001 (un millionième de centimètre cube).
0^{cc},0000015.
0^{cc},000002.
0^{cc},000003.
0^{cc},000005.
0^{cc},0000075.
0^{cc},00001 (un cent-millième de centimètre cube).
0^{cc},000015.
0^{cc},00002.
0^{cc},00003.
0^{cc},00005.
0^{cc},000075.
0^{cc},0001 (un dix-millième de centimètre cube).
0^{cc},00015.
0^{cc},0002.
0^{cc},0003.
0^{cc},0005.
0^{cc},00075.
0^{cc},001 (un millième de centimètre cube, soit 1 millimètre cube).
0^{cc},0015.
0^{cc},002.
0^{cc},003.
0^{cc},005.
0^{cc},0075.
0^{cc},01 (un centième de centimètre cube).
0^{cc},015.
0^{cc},02.
0^{cc},03.
0^{cc},05.
0^{cc},075.
0^{cc},1 (un dixième de centimètre cube).

Beaucoup d'auteurs considèrent cette dernière dose comme maxima, et ne vont pas au delà. Ils se contentent de la répéter, tant que le malade paraît bénéficier du traitement.

D'autres, comme Hammer, Bandelier, atteignent 1 centimètre cube.

On peut imiter ces derniers, à condition que l'organisme ne présente aucune intolérance vis-à-vis de ces doses déjà élevées, en ne pratiquant plus qu'une injection par semaine et en n'augmentant chaque fois, depuis la dose de 0,2 jusqu'à 1 centi-

mètre cube, que d'une quantité de $0^{cc},1$ (c'est-à-dire qu'on injectera successivement 0,1; 0,15; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,6 ; 0,7 ; 0,8 ; 0,9 ; 1 centimètre cube). Cette dernière dose sera ensuite injectée une fois par semaine, tant que le malade semblera en tirer quelque bénéfice.

Faisons cependant remarquer qu'en s'en tenant à la dose moyenne de 0,1, et même à une dose moindre, certains auteurs ont obtenu d'aussi beaux résultats.

Donc, quelle que soit la dose maxima que l'on choisisse, on la répétera une fois par semaine, et l'on ne cessera le traitement que si l'amélioration ne fait plus de progrès ou si le sujet présente, comme cela a été constaté, une diminution de poids ou une altération de l'état général dues probablement à l'accumulation de la tuberculine. Il peut donc se prolonger pendant plusieurs mois (Voir *Durée du traitement*).

Nous verrons plus loin que, dans certains cas, la dose maxima est réglée par les réactions mêmes de l'organisme et que celle-ci est en réalité une dose limite.

Pour les tuberculines solides purifiées, nous débutons par $0^{mgr},00001$. Nous adoptons ensuite le même type de progression que pour l'A. T. K., en conservant le milligramme comme unité, jusqu'aux doses de 1 milligramme ou de 10 milligrammes, qui, selon les circonstances, seront choisies comme doses maxima. Notons cependant que Guinard a obtenu de bons résultats, sans dépasser jamais $0^{mgr},1$ ou $0^{mgr},2$. Kuss, au contraire, injecte jusqu'à 14 milligrammes.

Ce mode de progression, que nous avons déterminé après tâtonnements, permet d'éviter toute réaction

fâcheuse. Appliqué chez 40 malades environ, il n'a provoqué qu'exceptionnellement une réaction fébrile. Il a produit d'une façon intermittente des réactions pulmonaires extrêmement légères, difficiles même à dépister et ne durant pas plus de quarante-huit heures en général.

2° Cas tardivement intolérants. — Le cas que nous venons d'étudier représente le type idéal de la cure par la tuberculine. Dans la pratique, il arrive assez souvent que l'apparition d'une réaction en rompe l'harmonie et oblige le médecin à modifier la progression type. Aussi la conduite indiquée ci-dessus ne doit-elle être considérée que comme le plan général d'un traitement auquel les réactions individuelles de chaque malade imposent des modifications plus ou moins nombreuses.

Envisageons, par exemple, les cas tardivement intolérants. Supposons qu'un sujet, après avoir atteint sans encombre la dose de $0^{cc},01$ présente une *réaction de foyer* et une *poussée fébrile* après une injection de $0^{cc},015$. Comment doit-on se comporter?

Avant tout, il faut attendre la défervescence complète de la fièvre et la disparition de la réaction pulmonaire. Puis, l'organisme étant revenu à l'état qu'il présentait avant l'injection, on attend encore deux ou trois jours, afin que toute trace de la réaction ait bien disparu; on peut alors reprendre le traitement, mais avec certaines précautions.

Cependant, on aura cherché s'il n'existe pas une cause à cette intolérance : c'est quelquefois un surmenage physique, c'est aussi une légère infection, telle qu'un coryza; un abcès dentaire, ce peut être encore une indigestion ; chez la femme, c'est souvent la période menstruelle. Il faut savoir aussi

que certains de ces cas ne sont que l'exagération, par la tuberculine, d'une poussée évolutive de la maladie: la réaction présente alors une durée plus longue. Si donc on trouve une cause qui puisse expliquer cette intolérance du sujet, on la supprimera, ou l'on attendra qu'elle ait disparu pour recommencer les injections de tuberculine.

On prendra la même dose qu'à la dernière injection et l'on recommandera au malade d'éviter plus particulièrement, le jour de la reprise du traitement, ce qui pourrait exalter sa susceptibilité. Plusieurs éventualités peuvent alors se présenter :

a) Si la nouvelle injection est bien supportée, on continuera la progression en redoublant cependant de prudence. L'intolérance était due à une cause accidentelle et passagère.

b) S'il se produit une nouvelle réaction, on se comportera comme précédemment, mais on attendra huit jours après sa disparition complète pour réinjecter la même dose.

On peut voir ces phénomènes se reproduire avec la même intensité, non seulement à un deuxième essai, mais encore à une troisième et une quatrième tentatives, même en laissant un plus grand intervalle de temps entre les piqûres (deux et trois semaines). C'est qu'on atteint la *dose limite*. Il est sage alors de se maintenir à la quantité immédiatement inférieure. On la répétera tous les trois jours, pendant plusieurs semaines; plus tard, on pourra tenter de reprendre la progression, qui peut être alors supportée. Mais l'injection répétée de la dose maxima tolérée, même si celle-ci est peu élevée, peut influer heureusement sur l'état du malade. On ne devra donc jamais rejeter la tuberculinothérapie chez un sujet qui n'arrive pas à

supporter les doses les plus fortes : on se contentera de lui injecter la quantité maxima qu'il supporte.

c) Quelquefois, la réaction se reproduit, mais avec une intensité décroissante : en répétant plusieurs fois de suite la même dose et en laissant à l'organisme des intervalles de temps suffisants pour récupérer son état habituel, on pourra progressivement surmonter l'intolérance du sujet et on pourra aborder une dose supérieure.

Celle-ci peut être bien supportée.

D'autres fois, elle produit encore des réactions. La répétition de celles-ci, nous l'avons dit, n'est pas sans dangers. Il vaut mieux reprendre la dose inférieure et la répéter comme précédemment. De nouveau nous insistons sur ce point qu'une dose limitée, même faible, peut être très utile au malade.

3° Cas précocement intolérants. — Certains cas sont d'emblée intolérants : les premières injections de tuberculine, même pratiquées à des doses infimes, déterminent déjà des réactions pulmonaires et thermiques. Ce sont en général des formes dont le pronostic n'est pas favorable. Moins importantes sont les réactions de piqûre précoces et isolées qui en général diminuent progressivement aux injections ultérieures et ne font que retarder la progression de quelques jours.

Löwenstein a prétendu que l'intolérance s'observait beaucoup plus avec les doses faibles qu'avec les doses fortes de tuberculine et que la répétition de petites quantités de tuberculine, au début du traitement, ne pouvait qu'entretenir l'hypersensibilité. Mais la pratique a montré que cette remarque ne pouvait s'appliquer à la généralité des cas et qu'il était toujours prudent de commencer par les petites doses.

Pour sortir du stade d'anaphylaxie, Löwenstein conseille de laisser reposer l'organisme de douze à quinze jours, puis d'augmenter assez fortement la dose de tuberculine, de manière à produire un ictus immunisant. C'est avec raison que Kuss s'élève contre cette méthode. Nous pensons qu'il vaut mieux priver le malade du bénéfice possible de la tuberculinothérapie que de l'exposer à une forte réaction, dont les dangers peuvent être considérables.

Dans ces cas, nous croyons qu'il faut tout d'abord placer le sujet dans des conditions générales telles qu'elles n'exaltent plus sa susceptibilité à la tuberculine. On le préparera par une cure de repos et d'aération bien conduite. On s'assurera qu'aucune des causes que nous avons citées plus haut ne peut contribuer à cette hypersensibilité. Puis, on tâtera de nouveau sa tolérance avec les doses les plus faibles. En cas d'un nouvel échec, on pourra, après un repos de deux semaines, faire un nouvel essai. Mais la meilleure pratique, en l'espèce, nous paraît être de changer de tuberculine. Certaines tuberculines sont en effet mieux tolérées que d'autres : nous citerons en particulier les bouillons filtrés et la tuberculine bovine.

Si toutes ces tentatives échouent (ce qui paraît exceptionnel), il est prudent de ne pas les prolonger. On pourra cependant les recommencer quelques mois plus tard.

Surveillance du malade. — Pendant toute la durée de la cure, le malade doit être soumis à une surveillance médicale minutieuse.

Celle-ci doit d'abord tendre à dépister les réactions (Voir plus haut). Nous avons vu qu'elles sont souvent dissociées et que la constatation d'une

seule d'entre elles doit inviter à la prudence. On s'assurera donc que la température est bien prise ; on interrogera le malade sur les symptômes qu'il éprouve ; on l'auscultera le lendemain des piqûres et immédiatement avant elles ; on cherchera l'érythème ou l'œdème au lieu d'injection.

La température doit être prise quatre fois par jour (au lever, à midi, à cinq heures, au coucher) et, de plus, au moment où des troubles subjectifs pourraient être perçus. De préférence, elle sera rectale. Nous rappelons qu'une élévation même de deux dixièmes de degré doit être prise en considération.

Certains sujets peuvent se plaindre d'anorexie, de fatigue, de malaises vagues, de céphalée, d'insomnie, de troubles nerveux : ce sont autant d'indications à la prudence. Ces symptômes nécessitent la suspension du traitement jusqu'à leur disparition complète.

Nous avons dit avec quelle minutie il fallait ausculter les poumons et comparer les signes stéthoscopiques à ceux de la veille : il ne faut pas compter sur l'exagération des symptômes respiratoires (douleurs, dyspnée, augmentation de l'expectoration), qui constituent des phénomènes inconstants, tardifs et concomitants de réactions pulmonaires intenses qu'on ne doit pas atteindre. Si l'on constate une réaction, quelle que soit sa nature, on doit en suivre l'évolution, noter la date exacte de sa disparition et ne reprendre le traitement que quelques jours après celle-ci. Une réaction de piqûre isolée est cependant moins inquiétante : le traitement peut être repris le jour même de sa disparition.

Lorsque les réactions pulmonaires sont légères

et ne durent qu'un seul jour (réactions inévitables), on ne doit en tenir aucun compte et ne pas modifier la progression.

L'attention du médecin doit encore se porter sur un autre groupe de faits, dont l'apparition est en général tardive, qui diffèrent des réactions précédentes et qui paraissent dus à une intoxication lente de l'organisme. Il semble que, dans ces

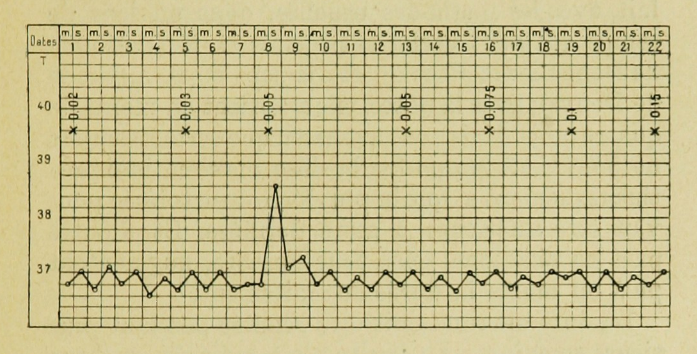


Fig. 1. — Exemple de réaction à la Tuberculine,

Au cours d'une progression bien tolérée survient avec la dose de 0^{mgr},05 une poussée fébrile avec réaction pulmonaire. L'une et l'autre disparaissent en 48 heures. Les injections sont reprises trois jours après le retour à l'état antérieur, avec la même dose qui, cette fois, est bien supportée.

cas, l'organisme ne réagisse pas et se laisse imprégner progressivement par le poison. On voit alors l'état général décliner, les forces diminuer, le poids s'abaisser, les lésions pulmonaires s'étendre. Ce sont des cas dans lesquels la tuberculine, si l'on prolongeait son emploi, pourrait, en dehors de toute réaction, devenir dangereuse. Il faut alors suspendre le traitement. On ne pourra le reprendre que plusieurs mois après; on agira alors prudemment et on se maintiendra au-dessous de la dose dont on a

reconnu la nocivité. Comme l'a remarqué Sahli, la dose maxima n'est pas toujours la dose optima; mais celle-ci ne peut être évaluée qu'empiriquement, elle est naturellement variable avec chaque sujet.

Durée du traitement; reprises. — La durée totale du traitement est très variable, non seulement selon les méthodes, mais encore selon les cas.

Tout d'abord, l'atteinte de la dose maxima se fait, avec les méthodes usuelles, dans un laps de temps qui peut varier entre trois mois (méthode de Bandelier et Rœpke) et dix-sept mois (méthode de Denys); avec la nôtre, elle s'obtient en moins de quatre mois. Mais nous avons vu que certains sujets ne pouvaient supporter la dose maxima indiquée théoriquement et que la plus forte dose tolérée pouvait être inférieure à cette dernière. Et d'autre part les réactions, selon leur nombre, augmentent plus ou moins la durée du traitement.

La dose maxima doit être répétée pendant plusieurs semaines. La limite n'est indiquée que par la clinique. On poursuivra les injections tant que le sujet paraîtra en recueillir quelque avantage : les résultats sont d'autant meilleurs que le traitement a été plus prolongé (Bandelier). On pourra le suspendre lorsqu'il n'en bénéficie plus. On devra le cesser, lorsqu'il se produit ces phénomènes d'intoxication lente que nous signalions plus haut. La durée peut donc varier de trois à vingt-quatre mois. On comprendra de même que la quantité totale de tuberculine injectée puisse être très variable.

Quand, pour une raison quelconque, sans qu'il y ait eu de réactions, le traitement a été interrompu quinze à vingt jours, il faut recommencer les injections avec une dose plus faible que celle que l'on a employée en dernier lieu, regagner graduel-

lement le niveau antérieurement atteint (Kuss), puis poursuivre selon les indications habituelles.

Lorsque l'intervalle est plus grand, par exemple deux ou trois mois, on devra reprendre la cure avec les doses les plus faibles et en suivant toute la gamme progressive. On se comportera comme si la première cure n'avait pas existé.

Petruschky recommande l'emploi systématique d'un traitement par étapes de deux à trois mois séparées par des intervalles de trois à quatre mois. Le principe de cette méthode est très défendable, mais sa pratique s'en est peu étendue.

La plupart des auteurs attribuent à la première cure l'influence thérapeutique la plus active : ils conseillent donc de la prolonger le plus possible. Mais lorsqu'on a été obligé de la cesser pendant quelques mois, on peut ensuite la reprendre avec avantage. Il pourrait être utile d'employer alors une émulsion bacillaire si l'on a injecté primitivement une tuberculine.

Technique. — Pour pratiquer la tuberculinothérapie, il faut posséder des solutions titrées de tuberculine et une seringue à injections hypodermiques en verre ou en métal.

Choix d'une tuberculine (Voir p. 19). — En présence d'un cas à allures favorables, sans contre-indications relatives, le choix de la tuberculine n'est soumis à aucune règle précise. Lorsqu'on a acquis la pratique d'une des préparations, on aura tout avantage à continuer l'emploi de cette tuberculine dont on possède bien le maniement. Les bons effets thérapeutiques dépendent beaucoup moins de la préparation employée que de la manière dont le traitement est conduit (Kuss).

Cependant, il ne faut pas oublier que toutes les

tuberculines n'ont pas la même activité. C'est ainsi que la tuberculine de Calmette serait 10 fois plus active que la tuberculine purifiée; celle-ci est 40 fois plus forte que l'A. T. K. D'autres, comme les bouillons filtrés, sont au contraire moins actives.

Certaines tuberculines paraissent plus facilement tolérées que d'autres : telles sont la tuberculine bovine de Spengler, l'émulsion bacillaire, qui tout en étant très active aurait, d'après Krause, Bandelier, etc., une action antithermique parfois très rapide. La tuberculine CL, qui est très active, nous a paru relativement plus maniable que l'A. T. K.

Il faut d'ailleurs compter surtout avec les réactions individuelles : certains malades supportent difficilement telle tuberculine et sont au contraire très tolérants vis-à-vis d'une autre. C'est pourquoi nous avons conseillé, dans les cas d'intolérance précoce, de changer de préparation : il se peut que la seconde soit alors bien supportée.

Les tuberculines à action douce sont plus particulièrement indiquées dans les cas à contre-indications relatives (état subfébrile, tuberculose à poussées congestives) : mais les autres préparations, bien maniées, sont également utilisables.

Personnellement nous avons employé avec avantage la tuberculine CL., la tuberculine solide purifiée, l'A. T. K. Avec cette dernière, les réactions de piqûre nous ont paru plus fréquentes.

Titrage des solutions de tuberculine. — Le titrage des solutions constitue le point délicat de la tuberculinothérapie. Il faut à tout prix posséder une méthode simple, avec laquelle on soit très familiarisé et qui puisse s'adapter à tous les cas.

Il importe tout d'abord de prendre une unité

de mesure : rappelons que pour la tuberculine de Koch, qui est liquide et dont l'activité peut d'ailleurs varier selon le mode de fabrication, nous avons choisi le centimètre cube et que pour les tuberculines solides purifiées, comme celles que préparent Borrel à l'Institut Pasteur de Paris, Calmette à l'Institut Pasteur de Lille, nous avons adopté le milligramme. Nous préférons utiliser des solutions très diluées et injecter aussi un volume assez considérable de liquide (un centimètre cube). Nous nous séparons par là d'une pratique très généralisée qui consiste à injecter la tuberculine par gouttes que l'on peut mesurer à l'aide d'une seringue de Pravaz. On sait qu'à cet effet, sur la tige métallique de ces seringues, il existe des divisions dont chacune répond à une goutte ou à un vingtième de centimètre cube. Nous n'avons pas adopté cette manière de procéder : car avec un volume réduit on est exposé, si l'on en perd la moindre trace, à des erreurs très importantes qui peuvent nuire à la régularité de la progression des doses. Les quantités plus concentrées ne sont peut-être pas sans produire une action locale qui nuit à leur influence générale.

Nous conseillons donc d'injecter un volume plus important et facilement dosable, un centimètre cube par exemple.

Il existe dans le commerce, surtout à l'étranger, (tuberculines Denys, Béraneck, Jacobs, produits de la *Höchster Fabrik*), mais aussi en France, des solutions titrées de tuberculine,délivrées en ampoules dont il suffit d'injecter le contenu aux malades. C'est ainsi qu'à Paris la tuberculine CL est délivrée en une série d'ampoules de 1 centimètre cube titrées depuis 1 millième de milligramme jusqu'à

1 milligramme. L'inconvénient de ces solutions est que leur titre est déterminé d'une façon fixe, qu'on ne peut donc varier, selon les circonstances, la progression des doses. De plus, l'apparition d'une réaction, nécessitant la réinjection d'une même quantité, complique la situation puisqu'il n'existe qu'une seule ampoule de chaque solution.

Enfin, comme nous le verrons, les tuberculines, surtout en solutions très diluées, se conservent mal : il y a tout intérêt à se servir de solutions fraîches.

Si l'usage de la tuberculine se généralise et si le médecin ne peut pas préparer lui-même ses solutions, il serait désirable que tout pharmacien devînt apte à les faire. La technique, que nous allons décrire, en est d'ailleurs très simple.

Elle nécessite une pipette de verre de 10 centimètres cubes graduée en centimètres cubes et une pipette de 1 centimètre cube graduée en dixièmes de centimètre cube (pipette de Levaditi). A leur défaut, on peut employer une seringue de 10 centimètres cubes et une seringue de Pravaz. On possédera aussi une trentaine de flacons bas, en verre foncé, à goulot large, bouchés à l'émeri, d'une contenance de 50 et de 15 centimètres cubes. On aura enfin, outre la tuberculine, une solution d'acide phénique à $0^{gr},50$ pour 100 qui sert à la diluer. Pipette (ou seringue) et flacons seront stérilisés, soit à l'autoclave, soit par ébullition. Toutes les opérations seront conduites avec la plus parfaite asepsie.

Je suppose qu'on veuille obtenir des solutions de l'A. T. K. La technique est d'autant plus longue qu'on désirera des solutions plus diluées.

On prélève, avec la pipette ou avec la seringue, 3 centimètres cubes de la solution mère et on les rejette dans un flacon de 50 centimètres cubes qu'on

étiquette A. On y ajoute 27 centimètres cubes de la solution phéniquée. On obtient ainsi une solution de 30 centimètres cubes contenant 3 centimètres cubes de tuberculine et dont 1 centimètre cube contiendra $0^{cc},1$.

De cette solution A, on prélève 3 centimètres cubes qu'on rejette dans un flacon B. On y ajoute 27 centimètres cubes de la solution phéniquée. On obtient ainsi 30 centimètres cubes de solution contenant 0,3 de tuberculine, c'est-à-dire $0^{cc},01$ par centimètre cube.

De la solution B, on prélève encore 3 centimètres cubes qu'on rejette dans un flacon C. On ajoute 27 centimètres cube d'eau phéniquée : on obtient une solution contenant 0,03 de tuberculine, c'est-à-dire $0^{cc},001$ par centimètre cube.

Ajoutant de même 3 centimètres cubes de la solution C à 27 centimètres cubes d'eau phéniquée, nous obtiendrons une solution D contenant 0,003 de tuberculine, soit $0^{cc},0001$ par centimètre cube.

Fig. 2. — Pipette de Levaditi. Graduation de dixièmes de centimètre cube. Le dixième de centimètre cube occupe une longueur de 5 centimètres.

Trois centimètres cubes de la solution D dilués dans 27 centimètres cubes d'eau

phéniquée forment une solution E contenant $0^{cc},00001$ de tuberculine par centimètre cube.

Un centimètre cube de E dilué dans 9 centimètres cubes d'eau phéniquée forme une solution F dont 1 centimètre cube renferme $0^{cc},000001$ de tuberculine.

Nous possédons ainsi, après ces dilutions successives, la solution initiale et toutes les solutions de dix en dix fois plus fortes.

Comment maintenant préparer les autres solutions de notre série progressive et comprenant des doses ne se chiffrant plus par unités, telles que 0,0015 ; 0,003 ; 0,005 ; etc. ?

Rien n'est plus facile.

Pour obtenir tout d'abord la dose de $0^{cc},0000015$, on prendra $1^{cc},5$ de la solution E, soit $0^{cc},000015$ de tuberculine, on y ajoutera, dans un flacon de 10 centimètres cubes, $8^{cc},5$ de la solution phéniquée, on obtient ainsi 10 centimètres cubes d'une solution dont un centimètre cube contiendra précisément 0,0000015. De même, en ajoutant 2 centimètres cubes de la solution E à 8 centimètres cubes de la solution phéniquée, on obtient une solution dont 1 centimètre cube contient 0,000002. On obtiendra de même les solutions à 0,000003 ; 0,000005 et 0,0000075.

Il suffit donc de prélever, dans les solutions déjà préparées, une quantité de tuberculine dix fois plus forte que celle qu'on veut obtenir par centimètre cube et d'ajouter un volume d'eau phéniquée complétant 10 centimètres cubes. Exemple : pour obtenir la solution dont 1 centimètre cube contient $0^{cc},0075$, il suffit de prélever $7^{cc},5$ de la solution B, soit $0^{cc},075$ de tuberculine, d'y ajouter $2^{cc},5$ de solution phéniquée. On voit que ces opérations

sont toutes d'une simplicité extrême et qu'il est facile de préparer n'importe quelle solution de tuberculine, sans intrumentation spéciale et avec la plus grande exactitude. Insistons sur ce point que les solutions doivent être faites avec la plus grande attention : une erreur de titrage pourrait amener en effet des réactions dangereuses. Notons aussi qu'il est nécessaire de bien agiter les solutions afin d'assurer le mélange intime de l'eau phéniquée avec la solution de tuberculine.

Lorsqu'il s'agit de *tuberculines solides purifiées* l'unité de mesure est le milligramme. On partira donc d'une solution renfermant 1 milligramme par centimètre cube. Celle de l'Institut Pasteur de Paris contient 10 milligrammes par centimètre cube : on la diluera au dixième, puis on se comportera comme précédemment, l'unité du titrage seule étant modifiée. Les dilutions successives constituent des solutions de 0,1 ; 0,01 ; 0,001 ; 0,0001 ; 0,00001 ; on s'arrêtera à la solution E, dont on ne préparera que 10 centimètres cubes : nous conseillons en effet de débuter par la dose de un centième de millième de milligramme.

Les solutions de tuberculine ne se conservent pas indéfiniment : elles s'altèrent d'autant plus vite qu'elles sont moins concentrées. Elles doivent être maintenues au frais et à l'obscurité, si possible dans une glacière. Hors de la glacière, les solutions les plus diluées peuvent perdre leur activité au bout de trois semaines ou d'un mois. Leur limpidité doit être absolue : on rejettera toute solution trouble.

Il est donc impossible de préparer une fois pour toutes les solutions titrées. Par exemple, au début d'un traitement par la tuberculine purifiée, on ne

pourra préparer que les solutions depuis 0^{mgr},00001 jusqu'à 0^{mgr},001. Cela permet une légère simplification à la technique idéale indiquée plus haut. Au lieu de faire les dilutions A et B dans 30 centimètres cubes d'eau phéniquée, on pourra se contenter de les faire dans 10 centimètres cubes et n'employer par conséquent qu'un centimètre cube de la solution qui sert à leur préparation. Mais on aura besoin de 30 centimètres cubes d'une solution à 0,001 pour faire les dilutions inférieures : on dissoudra donc 3 centimètres cubes de la solution contenant 0^{mgr},01 par centimètre cube dans 30centimètres cubes d'eau phéniquée et on se comportera à partir de ce moment comme plus haut.

Même remarque lorsque, ayant injecté ces dilutions, on passe aux solutions comprises entre 0,001 et 0,1.

Pour l'*émulsion bacillaire* de Borrel, voici comment on pourra se comporter. On sait qu'un centimètre cube contient trois milligrammes de substance bacillaire. On commencera par une dilution au tiers, puis, à l'aide de cette solution dont un centimètre cube contient 1 milligramme de bacille, on fera des solutions de dix en dix fois plus faibles selon le principe précédent : mais on emploiera de l'eau physiologique additionnée de 0^{gr},50 pour 100 d'acide phénique et on aura soin de placer dans chaque flacon des billes de verre stérilisées afin d'assurer l'homogénéité constante de l'émulsion. A la septième dilution, on obtient un liquide qui contient par centimètre cube 0^{mgr},000001 (1 millionième de milligramme) : ce sera la dose initiale. Par la suite, on pourra adopter la progression indiquée à propos de la tuberculine avec des intervalles d'une semaine environ. Certains auteurs

allemands vont plus vite au début. Mais c'est là, croyons-nous, une technique imprudente. Si l'on parvient à injecter du liquide d'origine pur, on ne dépassera pas la dose de 1 centimètre cube, bien qu'en Allemagne on aille jusqu'à 20 milligrammes par injection, et on espacera les injections de quatre à six semaines.

D'après John, les résultats immédiats du traitement par l'émulsion bacillaire sont souvent surprenants : l'état général s'améliore rapidement, la fièvre tombe. Les résultats tardifs seraient moins encourageants.

Pour les bacilles sensibilisés de F. Meyer, on débutera par 1 centimètre cube d'une dilution au millionième de l'émulsion d'origine.

Technique des injections. — La tuberculine ne s'administre guère qu'en injections sous-cutanées. Les méthodes par ingestion, inhalation, lavements, injections intra-veineuses sont abandonnées. Les voies cutanées (frictions, inoculations répétées, intra-dermo-inoculations) ne sont guère tentées : d'après notre expérience, la dernière méthode préconisée par Mantoux ne nous paraît pas supérieure à la méthode classique.

On s'en tiendra donc aux injections sous-cutanées. Nous les pratiquons habituellement dans la région deltoïdienne : après lavage à l'alcool de la peau, nous injectons le liquide le plus profondément possible dans le tissu cellulaire sous-cutané, sans aller au delà de l'aponévrose du muscle. On a préconisé d'autres régions : partie dorsale de l'avant-bras (Carl Spengler), flancs (Kuss), régions dorsale (Bandelier), ou lombaire (Koch). La région importe peu, bien que des auteurs (Spengler) aient basé leur choix sur une susceptibilité soi-disant plus

grande de certaines régions vis-à-vis de la tuberculine (d'où ils tirent, à tort, selon la production ou l'absence d'une réaction de piqûre, la notion de la tolérance du sujet).

Le moment qui nous paraît le plus favorable est la matinée. Car, s'il se produit une réaction fébrile, il est facile de la constater le soir même. Avec des piqûres faites le soir, celle-ci peut se produire la nuit et être méconnue. Dès le lendemain matin, on doit ausculter les poumons et chercher les signes de réaction de foyer.

L'instrumentation ne diffère pas de celle qu'on emploie pour les injections médicamenteuses : c'est une seringue stérilisée de 1 centimètre cube (modèle Pravaz ou Luer, par exemple), munie d'une aiguille en platine iridié de 4 à 5 centimètres de longueur. Il est très important que le piston s'adapte bien au corps de la seringue et ne laisse pas refluer de liquide derrière lui pendant qu'on fait l'injection. De même, l'aiguille doit s'adapter exactement sur l'embout de la seringue, afin que quelques gouttes de liquide ne filtrent pas au point d'ajustement. Ces précautions sont de la première importance, car, les solutions étant rigoureusement titrées et leur progression étant méthodiquement réglée, la perte d'une certaine quantité de liquide fausse le principe même de la méthode et la rend dangereuse.

Nous n'insistons pas sur les précautions d'asepsie qui sont naturellement indispensables. Si l'on veut éviter de faire bouillir chaque fois la seringue et l'aiguille, on pourra les conserver, non pas dans l'alcool qui précipite la tuberculine, mais dans la solution suivante proposée par Kuss :

Phénol cristallisé officinal ...	25 grammes.
Borate de sodium	15 —
Eau distillée	Q. S. p. 1 000 cent. cubes.

Avant usage, la seringue et l'aiguille seront débarrassées du liquide qu'elles contiennent et, si nécessaire, lavées avec la solution de tuberculine à injecter. En aucun cas, on ne rejettera dans le flacon une quantité de tuberculine qui en a été aspirée par la seringue. Il faut veiller, en effet, à conserver le titre et la pureté des solutions. On évitera aussi la présence de bulles d'air dans les seringues.

Cure concomitante. — Comme nous l'avons déjà dit, et comme on le verra encore mieux dans le paragraphe suivant, la tuberculinothérapie n'est pas une méthode absolument spécifique. Elle ne s'oppose donc pas aux autres traitements de la tuberculose. Bien au contraire, elle doit s'associer à eux. Aussi conviendra-t-il de placer les sujets dans les meilleures conditions hygiéniques, de leur conseiller une cure de repos sinon complet, du moins relatif, dans un endroit convenablement aéré. La cure sanatoriale réunit les conditions les plus favorables à ce point de vue ; non seulement le sujet y trouve plus facilement réunies les conditions hygiéniques qui lui sont nécessaires, mais encore il peut être à tout instant l'objet d'une surveillance médicale avertie. Mais le séjour au sanatorium n'est pas nécessaire. A la consultation du Dispensaire de l'hôpital Laënnec, nous avons traité, sans les priver de leurs occupations, un certain nombre d'ouvriers, d'employés, de ménagères, que nous avons pu surveiller d'une façon suffisante pour conduire sans réactions la cure tuberculinique : dans ces conditions, on doit cependant être plus sévère

dans le choix des malades et on doit augmenter les doses avec prudence.

On peut aussi associer la tuberculine à certains médicaments, tels que la chaux et, croyons-nous, l'arsenic. Mais on évitera les substances à action congestive, telles que le fer et la créosote.

Résultats. — L'action de la tuberculine dans la tuberculose pulmonaire est diversement interprétée par les auteurs.

Il est évident que, pour porter un jugement sur la méthode, il faut d'abord faire abstraction de toute idée théorique. On ne la condamnera pas sans appel parce qu'elle ne répond pas aux principes qui ont présidé à sa conception. En effet il ne faut pas considérer la médication comme spécifique.

Il ne faut pas davantage conclure de l'animal à l'homme, car, chez l'un et l'autre, la tuberculose a une évolution bien différente.

Il faut donc tabler uniquement sur les faits d'observation clinique : toute autre base de jugement doit être récusée. Il faut aussi savoir attendre plusieurs mois avant d'énoncer des conclusions.

Que la tuberculine soit une médication active, on ne saurait le contester : la facilité avec laquelle elle produit des réactions en est la meilleure preuve.

Que, bien maniée, la tuberculinothérapie soit une méthode inoffensive, cela ne fait aucun doute pour tous ceux qui ont appliqué le traitement. Mais on ne doit pas oublier qu'avec une technique défectueuse, elle peut devenir un agent extrêmement dangereux. Elle doit donc être appliquée à propos et pratiquée avec prudence : à ces conditions, on peut affirmer qu'elle est inoffensive.

Que la tuberculinothérapie soit un traitement

utile, cela est indéniable, mais seulement pour un nombre de cas limité. Sans parler de ceux où les contre-indications sont formelles et où le traitement serait dangereux, la tuberculinothérapie n'assure pas la guérison de tous les malades chez lesquels elle est appliquée à juste titre.

C'est, comme nous l'avons dit, dans les *tuberculoses torpides*, à tendance fibreuse, que l'action favorable est manifeste. Qu'on n'argue pas ici que l'affection a une allure spontanément bénigne. Sans doute, elle évolue lentement, mais elle ne rétrocède pas, elle persiste sans grandes modifications. Dans certains cas, où depuis plusieurs mois les signes stéthoscopiques demeurent identiques, on peut voir les râles humides disparaître, l'expectoration jadis bacillifère se tarir : on ne peut nier l'action heureuse de la tuberculinothérapie. Voici un exemple que nous avons observé au Dispensaire Laënnec. Une femme de cinquante-quatre ans sep résente à la consultation en décembre 1910 : elle tousse et crache depuis onze mois. Les crachats contiennent de nombreux bacilles de Koch. L'auscultation révèle dans la moitié supérieure du poumon droit, surtout dans la partie postérieure jusqu'à la pointe de l'omoplate, un foyer de râles sous-crépitants extrêmement fourni. On la soumet à une hygiène et une diététique adéquates, on lui prescrit de l'arsenic (arrhénal), de la chaux, on pratique une révulsion énergique. Les signes fonctionnels, les données de l'auscultation persistent sans modifications pendant cinq mois, jusqu'au début de mai : des examens pratiqués tous les quinze jours nous montrent leur invariabilité. A ce moment, on commence des injections de tuberculine. La malade sent peu à peu son état général s'amé-

liorer, les râles pulmonaires diminuent progressivement, l'expectoration se raréfie et ne contient plus de bacilles.

L'action de la tuberculine sur la *tuberculose pulmonaire au début* est discutable, en ce sens qu'il est toujours difficile de prévoir à ce moment quelle sera l'évolution spontanée de l'affection et si elle ne présentera pas des trèves qu'on attribuera à tort à la tuberculine. Ce fait, joint à la lenteur de l'amélioration, a permis aux sceptiques de dénier toute action utile à la tuberculine. Et cependant, avant tout, il est impossible de ne pas enregistrer l'impression favorable de médecins aussi consciencieux et expérimentés que Kuss, Guinard, qui ont appliqué la méthode dans des sanatoriums, chez des tuberculeux dont ils connaissent, par une longue pratique, les tendances évolutives, soit spontanées, soit modifiées par les médications usuelles jusqu'ici. Ils se trouvent dans des conditions d'observation bien plus favorables que dans les services d'hôpitaux.

Nous ne pouvons mieux faire que de transcrire ici les conclusions de Kuss.

« En étudiant *comparativement* des séries de tuberculeux suivant tous avec la même rigueur un même traitement sanatorial, mais dont les uns sont mis à la tuberculine et les autres laissés sans médication spéciale, on se rend compte que la tuberculinothérapie combinée au traitement hygiénique exerce sur un certain nombre de malades une action plus profonde, plus durable que le traitement hygiéno-diététique tout seul. Non point que la tuberculine soit toujours avantageuse dans les tuberculoses curables ; il y a des sujets qui la supportent mal et qu'elle aggrave;

il y a surtout beaucoup de tuberculeux qui s'améliorent sans elle et qui ne s'amélioreraient pas davantage ou plus vite sous son influence. Mais, à côté d'eux, se rencontrent, dans une proportion impossible à fixer, des malades dont la tuberculine facilite évidemment la guérison....

« La tuberculine *favorise manifestement la régression des lésions tuberculeuses jeunes* : elle agit très favorablement chez les sujets qui, dans la convalescence d'une poussée évolutive, ne présentent plus de symptômes d'activité bacillaire, mais conservent des lésions nettes, plus ou moins étendues, plus ou moins confluentes, de tuberculose ouverte ; chez ces malades, l'organisme, en enrayant la marche envahissante de l'infection, a fait la preuve de sa résistance antituberculeuse ; il est apte à fournir l'effort réactionnel qui lui sera demandé par la tuberculinothérapie et cet effort est d'autant plus fructueux que les lésions ne sont pas invétérées. »

L'action favorable de la tuberculine se manifeste d'abord par une augmentation de poids, la récupération progressive des forces, l'amélioration de l'état général, la reprise de l'appétit. Puis les crachats, quelquefois après un stade d'augment, diminuent peu à peu, la toux est moins fréquente. Plus tardivement enfin, après plusieurs mois de traitement, en général, les signes stéthoscopiques s'atténuent. On peut voir cependant s'accentuer temporairement, au début de la cure, et l'expectoration, et les signes d'auscultation : il semble que certains nodules caséeux soient alors expulsés et que la cicatrisation des lésions en soit facilitée. « En raison de ces modifications lésionales profondes, les améliorations considérables

ou la guérison apparente qu'on a pu obtenir par une cure de tuberculine de durée suffisante sont fréquemment des améliorations durables, qui persistent très longtemps après la cure ou qui sont définitives. »

Même parmi les tuberculeux gravement atteints, « on en trouve qui supportent la tuberculine avec une étonnante facilité jusqu'aux doses les plus élevées et qui obtiennent des résultats thérapeutiques absolument exceptionnels avec les autres traitements. »

Les auteurs allemands sont en général plus enthousiastes et déclarent que la fièvre, les transpirations nocturnes, l'accélération du pouls, les hypertrophies ganglionnaires, etc., disparaissent généralement plus vite par l'emploi de la tuberculine (Bandelier et Rœpke).

Si les auteurs français qui ont étudié la question sont plus réservés dans leur jugement, ils n'en reconnaissent pas moins les bons effets de la tuberculinothérapie. Guinard en est un partisan convaincu. Renon écrit que, de toutes les nombreuses médications utilisées dans son service d'hôpital, le traitement par la tuberculine est celui qui lui a donné les résultats les plus satisfaisants. Robin, Castaigne et Gouraud ont également obtenu de très bons effets thérapeutiques. S. Arloing et Desmarets croient aussi à son efficacité dans un certain nombre de cas.

Pour notre part, nous avons constaté des résultats très encourageants. Parmi nos malades, les uns ont vu leurs signes généraux et fonctionnels s'amender progressivement, sans que les signes stéthoscopiques soient encore influencés. Chez quelques-uns, l'amélioration locale est évidente.

D'autres, par contre, n'ont retiré qu'un bénéfice très douteux de la cure prolongée trois ou quatre mois : ils constituent à peine le cinquième des cas traités.

Si à ces résultats obtenus dans le traitement de la tuberculose pulmonaire on joint ceux que l'on a constatés dans les tuberculoses cutanée et rénale (Voir le chapitre suivant), on ne peut s'empêcher de conclure à l'action favorable de la tuberculine dans un certain nombre de cas.

Sans doute il serait puéril d'affirmer que toutes les tuberculoses ainsi traitées ne se seraient pas améliorées sans tuberculine. Mais il est certainement excessif de dire que, dans tous les cas, son action a été nulle. A ce point de vue, l'opinion de médecins de sanatorium aussi avertis que Kuss et Guinard doit faire autorité : car c'est seulement après une longue expérience qu'un jugement peut être porté. Nous n'attachons, par contre, qu'une valeur toute relative aux statistiques publiées surtout à l'étranger : en matière de thérapeutique tuberculeuse, plus encore qu'en toute autre matière médicale, les statistiques n'ont qu'une signification discutable.

Remarquons aussi qu'il faut savoir attendre les bons résultats du traitement et ne pas conclure à sa faillite s'il n'a amené aucune modification au bout de quatre à cinq semaines : les bons effets sont plus tardifs. Guinard a constaté que l'amélioration se poursuivait et s'accentuait après l'arrêt des injections.

On peut donc conclure que la tuberculine favorise l'amélioration et la guérison d'un certain nombre de cas de tuberculose pulmonaire. Mais, même chez des malades bien choisis, on ne doit s'attendre

ni à son efficacité constante, ni à son action rapide : c'est en retenant ces deux restrictions que le médecin évitera les déceptions qu'il ne manquerait pas d'éprouver dans sa pratique, s'il croyait à la spécificité absolue de la tuberculine. Même en présence d'un cas bien choisi, on ne peut prévoir avec certitude quel sera l'effet du traitement.

Au même titre que d'autres médications, mais à un degré plus marqué, la tuberculine est utile dans un nombre limité de cas de tuberculose : il ne faut pas lui demander plus qu'elle ne peut donner.

IV. — LA TUBERCULINOTHÉRAPIE DANS LES AFFECTIONS TUBERCULEUSES NON PULMONAIRES

La tuberculine a été appliquée dès l'origine au traitement des affections cutanées tuberculeuses. Il était d'ailleurs rationnel de l'expérimenter dans les lésions que provoque le bacille de Koch dans les divers organes. C'est actuellement l'objet de nombreuses recherches, mais des études en cours on ne peut, pour beaucoup de localisations, tirer de conclusions définitives, car les cas sont encore trop peu nombreux. Cependant, sur certains points, on a acquis des notions intéressantes que nous allons exposer brièvement.

Méthode. — Auparavant, nous voudrions insister sur un fait qui nous paraît de première importance. Il n'est pas rare, chez un sujet atteint de tuberculose cutanée, ou rénale, ou oculaire, ou autre, de trouver, à un examen systématique du poumon, des signes d'une atteinte de ce dernier par la bacillose. En général, selon la reglè énoncée par Marfan, les lésions sont légères, mais elles n'en existent pas moins, et il faut en tenir compte dans la conduite du traitement.

Certaines tuberculoses viscérales peuvent, en effet, être traitées d'une façon plus active que la tuberculose pulmonaire. Mais, avant d'employer une méthode rapide de tuberculinisation, il importe de s'assurer que le poumon est indemne. Dans le cas contraire, il faut se borner à suivre la progression indiquée dans le chapitre précédent : sinon, on pourrait exposer le malade aux réactions

pulmonaires dont nous connaissons les dangers.

Tuberculose cutanée : lupus. — C'est peut-être dans certains cas de lupus qu'au début la lymphe de Koch a donné ses résultats les plus intéressants : les sujets présentant une manifestation uniquement cutanée de la tuberculose étaient, en effet, relativement peu exposés aux plus graves accidents déterminés par ce produit. C'est pourquoi certains auteurs, et en particulier Neisser et Darier, sont restés fidèles à la tuberculinothérapie, tout en apportant à la méthode les modifications indiquées par les essais faits en pathologie respiratoire.

D'après Neisser, dans les lupus ouverts par le grattage ou largement ulcérés, on peut employer une méthode relativement rapide. Les réactions de foyer sont, dans ces cas, plutôt utiles : les bacilles sont, en effet, facilement éliminés et ne risquent pas de diffuser dans les régions voisines ou d'être résorbés et transportés dans la circulation générale. Au contraire, dans les lupus non ulcérés, les réactions trop vives peuvent être dangereuses : elles risquent de déterminer l'extension rapide des lésions ou l'éclosion d'une granulie. On devra donc suivre strictement la méthode indiquée au chapitre précédent. Il sera particulièrement facile de dépister ici les réactions de foyer. Cependant, en associant la tuberculinothérapie aux méthodes chirurgicales (scarification, cautérisation, excision), on peut obtenir sans danger d'excellents résultats.

On a publié d'assez nombreuses observations relatives à des améliorations ou à des guérisons du lupus par la tuberculine. Mais, comme pour la tuberculose pulmonaire, les résultats ne sont pas constants. Il semble que ce soit surtout dans les lupus des muqueuses, si difficilement accessibles,

et dans les lupus ulcérés de la peau que la tuberculine agisse le mieux.

D'autres auteurs, enfin, suivant la méthode de Nagelschmidt, injectent de la tuberculine dans le foyer lupique lui-même ; ils font une cuti-réaction lupique. La réaction locale détermine l'élimination d'un fragment du tissu : il se produit une ulcération, puis une cicatrice au point d'inoculation. C'est là une méthode intéressante, digne d'être étudiée sur un grand nombre de cas.

Tuberculose laryngée. — Bandelier et Rœpke ont obtenu des résultats intéressants dans la tuberculose laryngée. D'après ces auteurs, les rougeurs, les œdèmes partiels et diffus disparaissent peu à peu entièrement. Les légères infiltrations se résorbent rapidement, les ulcérations peu profondes peuvent se cicatriser. Les infiltrations profondes et les ulcérations étendues, traitées en même temps chirurgicalement,seraient elles-mêmes susceptibles de s'améliorer notablement. Mais, encore une fois, on ne comptera pas sur la constance des effets favorables.

Tuberculose ganglionnaire. — Ici encore de nombreux résultats encourageants ont été publiés, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant ; mais, par contre, quelques auteurs sont moins satisfaits de la méthode.

Il faut savoir que, lorsque les ganglions ont subi un début de ramollissement, la tuberculine active ce dernier et hâte l'ouverture à la peau : mais on doit prévenir cette dernière par une ponction exploratrice faite en enfonçant l'aiguille à distance du point enflammé, en région saine. Il semble qu'après évacuation du foyer, la guérison soit activée par la tuberculine (Guinard). Cependant,

s'il existe des ganglions profonds, et en particulier trachéo-bronchiques, cette méthode active doit être rejetée : le ramollissement et l'ouverture de ces ganglions amènerait le déversement des bacilles dans la circulation sanguine ou dans les voies respiratoires ou dans un viscère. Il faut d'abord employer la méthode lente, telle que nous l'avons décrite pour le poumon et qui amène progressivement la régression de l'adénopathie. Nous avons obtenu dans un cas un excellent résultat.

Tuberculose génito-urinaire.—La tuberculose rénale et vésicale a donné lieu à des recherches extrêmement intéressantes et dont le nombre est suffisamment grand pour qu'on puisse en tirer certaines conclusions.

On sait que la guérison spontanée de la tuberculose rénale est contestée par la presque totalité des auteurs : on ne saurait donc, comme on a voulu le faire pour la tuberculose pulmonaire, attribuer à une heureuse coïncidence les cas de guérison publiés, qui sont garantis par les recherches bactériologiques et dont certains, comme ceux de Pielicke, de Karo, se maintiennent depuis plusieurs années.

En présence de ces faits très impressionnants, des médecins (Green, Mantoux, Sahli, Castaigne, etc), et même des chirurgiens, comme Karo, ont modifié la règle de conduite qu'il était classique de suivre depuis plusieurs années. Au lieu d'opérer, sans retard, toute tuberculose rénale unilatérale, ces auteurs conseillent, à moins de fièvre ou de douleurs intolérables, de différer l'ablation du rein malade et d'essayer une cure de tuberculine pendant quatre mois. Pendant ce temps, cependant, le sujet sera surveillé de près et l'intervention sera pratiquée si une indication d'urgence se produit.

De plus, ils préconisent le traitement tuberculinique après l'ablation du rein malade pour guérir les lésions vésicales ou génitales simultanées et, si l'état général ne s'y oppose pas, dans les cas où les lésions bilatérales contre-indiquent l'opération. (Nous verrons que la sérothérapie est applicable aux cas les plus graves.)

Le même traitement a également amené la guérison d'un certain nombre de cas d'ulcérations vésicales ou de ramollissements testiculaires d'origine tuberculeuse.

On voit donc que la tuberculinothérapie a donné des résultats indéniables dans le traitement de la tuberculose génito-urinaire.

Mais ceux-ci ne sont pas constants et, comme le fait remarquer Léon Bernard, il est prématuré de modifier les indications opératoires jusqu'ici admises dans la tuberculose rénale unilatérale. Faire l'essai de la tuberculine dans ce cas, c'est substituer à un traitement chirurgical ordinairement efficace un traitement médical dont l'action pourra être nulle ou incomplète et dont l'application demande un temps suffisant pour rendre impossible, en cas d'échec, toute tentative opératoire ultérieure.

Tuberculose oculaire. — En ophtalmologie, la tuberculine a également donné des résultats indéniables. Elle a déterminé la guérison d'un certain nombre de cas de tuberculose conjonctivale, cornéenne, irienne, ciliaire, choroïdienne, etc. Ces exemples de guérison, réellement frappants, montrent le grand bénéfice que l'on pourra retirer de la tuberculinothérapie en ophtalmologie.

Autres localisations tuberculeuses. — Il n'est pas de localisation tuberculeuse, remplis-

sant les indications analogues à celles que nous relations à propos de la tuberculose pulmonaire, où l'on ne puisse tenter, et à juste titre, une cure tuberculinique. Les résultats concernant la tuberlose osseuse, articulaire, pleurale, péritonéale, intestinale, otique, etc., sont encore trop peu importants pour qu'on puisse porter sur eux un jugement définitif. Ce sera l'œuvre de l'avenir de préciser davantage les indications de la tuberculine dans les diverses affections dues au bacille de Koch.

Conclusion. — L'étude rapide de l'action de la tuberculine sur les manfestations extra-pulmonaires de la tuberculose nous paraît un complément utile au chapitre concernant la tuberculose pulmonaire. Car, d'une façon plus frappante, elle montre que, dans certains cas, la tuberculine, bien maniée, peut avoir une action curative réelle sur les lésions tuberculeuses.

V. — LA SÉROTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE. LES CORPS IMMUNISANTS DE CARL SPENGLER

I. — SÉROTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE.

Comme nous l'avons exposé, la sérothérapie antituberculeuse est une thérapeutique par immunisation passive.

Son principe consiste à fournir à l'organisme des substances qui neutralisent les toxines du bacille de Koch et détruisent les corps microbiens.

Indications. — Son usage est habituellement réservé aux cas où l'intoxication est profonde et où l'organisme se trouve dans l'impossibilité de réagir contre l'infection bacillaire. Ses indications sont donc, en quelque sorte, complémentaires de celles de la tuberculinothérapie.

Elles comprennent, en effet, tous les cas de tuberculose fébrile, à évolution aiguë ou subaiguë, les formes où l'intoxication prédomine (teint plombé, tachycardie), les tuberculoses cavitaires, etc. En un mot, la sérothérapie peut être employée là où la tuberculinothérapie est contre-indiquée, non seulement d'ailleurs dans la tuberculose pulmonaire, mais encore dans toutes les tuberculoses viscérales (rein par exemple).

Il se peut d'ailleurs que, pendant son évolution, une tuberculose soit justiciable tantôt de la tuberculinothérapie, tantôt de la sérothérapie. C'est ainsi qu'en présence d'une tuberculose pulmonaire ou rénale ouverte, avec fièvre, on pourra d'abord tenter d'améliorer l'état général et de faire tomber la fièvre à l'aide du sérum; puis, si le but proposé

est atteint, pratiquer des injections de tuberculine. Inversement, au cours d'une poussée évolutive grave, chez un malade soumis à la tuberculinothérapie, on devra cesser cette dernière qu'on pourra remplacer par la sérothérapie.

Signalons aussi le traitement local de certaines tuberculoses ouvertes à la peau ou aux muqueuses, préconisé par Jacobson : il consiste en applications directes de sérum sur les lésions ou en injections dans les trajets fistuleux.

Sérums antituberculeux. — Nombreux sont les sérums antituberculeux qu'on a préparés. Mais bien peu ont été étudiés suffisamment pour que leur action réelle puisse être actuellement bien définie. C'est pourquoi nous ne ferons que citer ici les sérums de Lannelongue, Achard et Gaillard, de S. Arloing, de André Jousset, de Vallée.

Les sérums de Maragliano et de Marmorek sont plus anciennement connus et, partant, mieux étudiés.

Sérum de Maragliano. — Il est obtenu par des injections à un animal (cheval, chèvre, veau) d'un mélange formé d'une part par le filtrat de cultures de bacilles tuberculeux jeunes et virulents, d'autre part par un extrait aqueux de bacilles virulents tués. Ce mélange, qui comprend donc des exotoxines et des corps microbiens, est injecté à doses croissantes, pendant six mois, à ces animaux. Le sérum de ceux-ci protégerait alors les cobayes et les lapins contre l'injection d'une dose mortelle de bacilles vivants. Il est à noter que Maragliano limite l'emploi de son sérum aux cas de tuberculose au début. Comme le fait remarquer Rénon, la douane ne permet pas actuellement l'introduction en France de ce sérum préparé à

Gênes, aussi son emploi ne peut-il s'y généraliser. Le sérum de Maragliano est encore connu sous le nom de bactériolysine que lui a donné son auteur en raison d'une action directe sur le bacille qu'il lui reconnaît.

Sérum antituberculeux de Marmorek (ne pas confondre avec le sérum antistreptococcique du même auteur). — Il est préparé en injectant à des chevaux le filtrat d'un bouillon de culture spécial où se sont développés des bacilles de Koch. Comme milieu de culture, Marmorek emploie un mélange de sérum leucotoxique de veau et de bouillon de foie glycériné. Les bacilles s'y développent en vingt-quatre et quarante-huit heures ; mais, en raison de la constitution spéciale du milieu, ils sont dépourvus de leur enveloppe cireuse et ils ne sont pas colorables par la méthode de Ziehl. Le sérum des chevaux ainsi inoculés immuniserait des cobayes contre une dose mortelle de bacilles virulents. Le sérum de Marmorek est livré en petits flacons de 5 centimètres cubes, bouchés à la paraffine ; il conserve son activité pendant plusieurs mois (ne pas utiliser les flacons à contenu trouble).

Mode d'emploi. — Les sérums antituberculeux doivent s'employer à doses répétées pendant un long espace de temps.

On peut les administrer en injections sous-cutanées, comme cela s'est surtout pratiqué au début. On commence par de très petites doses (1/4 de centimètre cube), on continue par des quantités progressivement croissantes (1/2, 3/4, 1, 1 1/2, 2, 3, 4, 5 centimètres cubes); on ne dépasse pas en général 5 centimètres cubes. L'injection se pratique tous les deux ou trois jours. La dose

maxima est répétée pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois. Tous les quinze ou vingt jours on suspend le traitement pendant quelques jours, puis on reprend.

Ces injections sous-cutanées ne sont pas sans inconvénients. Ceux-ci ne sont autres que ceux qu'on observe avec tous les sérums : ils rappellent les phénomènes qu'on a décrits sous le nom de « maladie du sérum » dans la sérothérapie antidiphtérique et sont dus à l'action anaphylactisante provoquée chez l'homme par l'injection répétée du sérum d'un autre animal (peut-être aussi de l'antituberculine). Ils consistent en poussées d'urticaire généralisée, en production d'œdème au lieu d'injection, avec fièvre. Ils peuvent être plus graves et consister en crises syncopales avec angoisse, sueurs froides, pouls filiforme, relâchement des sphincters, troubles de la respiration, troubles vaso-moteurs cutanés. En général, ces accidents, qui apparaissent quinze à vingt secondes après l'injection, se dissipent au bout de quinze à vingt minutes. Il persiste à leur suite de la céphalée. Enfin, tout comme la tuberculine, le sérum peut provoquer des réactions thermiques et des réactions de foyer.

Ces accidents, dont quelques-uns sont très impressionnants, peuvent être évités le plus souvent en substituant à la méthode des injections sous-cutanées la méthode des lavements : dans ce cas, en effet, les phénomènes anaphylactiques sont supprimés. Tous les deux jours, on administrera par voie rectale 5 ou 10 centimètres cubes de sérum; on peut atteindre les doses de 15 centimètres cubes tous les deux jours ou de 10 centimètres cubes par jour. Ces lavements sont bien

tolérés : on les fera précéder de l'évacuation de l'ampoule rectale et on évitera, en y injectant cette petite dose de liquide, d'y pousser en même temps de l'air. De plus en plus, on tend à n'employer que cette dernière méthode.

Cependant la méthode hypodermique est bien plus active. Si l'on découvre un jour le moyen d'éviter les accidents anaphylactiques consécutifs aux injections sous-cutanées, il est certain qu'elle pourra être utilisée avec avantage.

Résultats. — Les résultats de la sérothérapie antituberculeuse (Marmorek) *employée pendant un temps suffisamment prolongé* sont des plus variables.

Dans un grand nombre de cas, ils sont complètement nuls : le traitement ne semble avoir aucune action sur la maladie. Chez 7 tuberculeux qu'il fit injecter en 1903, par Marmorek, dans son service, Dieulafoy n'obtint aucun résultat encourageant : il constata même des accidents d'ordre sans doute anaphylactique. Beaucoup d'auteurs n'ont pas été plus heureux.

Dans d'autres cas, on note une amélioration portant surtout sur les signes généraux et fonctionnels : l'appétit renaît, le poids augmente, l'essoufflement diminue, les sueurs disparaissent, la tachycardie s'amende, la température se régularise et se rapproche de la normale (Ch. Monod, Castaigne et Gouraud, Renon). Les signes physiques ne se modifient que peu et tardivement.

Il est enfin certains exemples réellement impressionnants. « On peut voir, en effet, des malades atteints de phtisie galopante avec température au voisinage de 39 ou 40 degrés, sueurs, diarrhée et phénomènes de fonte indéniables à l'auscultation,

présenter, sous l'influence du sérum de Marmorek, une régression presque immédiate des symptômes. En un ou deux mois, la fièvre tombe, la diarrhée s'arrête, l'appétit revient et surtout les signes d'auscultation se transforment. Nous n'ignorons pas que de semblables surprises peuvent être quelquefois enregistrées en clinique sous des influences thérapeutiques diverses, mais l'extrême rareté de ces améliorations d'une part et, d'autre part, le fait qu'elles coïncident exactement avec l'emploi du sérum, nous paraissent des arguments suffisants pour les attribuer à celui-ci. » (Castaigne et Gouraud.)

Mongour a obtenu également de bons résultats par un traitement prolongé. Le sérum de Marmorek a été encore appliqué, avec quelques succès, à la tuberculose osseuse (Monod), péritonéale (Guinon).

Dans un cas de tuberculose rénale bilatérale, le professeur Teissier (de Lyon) a obtenu un résultat très encourageant à l'aide de sérum de Maragliano. Si la guérison ne s'est pas maintenue parfaite, l'amélioration a été évidente.

La sérothérapie antituberculeuse compte donc à son actif un nombre d'améliorations assez grand pour encourager les auteurs à la perfectionner et les praticiens à l'appliquer avec discernement et persévérance. Sans doute, comme le disait, il y a treize ans, le professeur Landouzy, « la meilleure des sérothérapies antituberculeuses reste encore loin de la sérothérapie préventive antitétanique et ne peut prétendre comparer ses effets à ceux que donne la sérothérapie antidiphtérique si nettement préventive et curative ». Mais les quelques succès qu'elle a donnés, bien que rela-

tifs, nous permettent de ne pas désespérer de l'avenir.

II. — CORPS IMMUNISANTS (I. K.) DE CARL SPENGLER.

En 1908, Carl Spengler a préconisé une méthode d'immunisation passive, distincte de la sérothérapie.

Pour cet auteur, les substances immunisantes, qui, comme on le sait, sont formées dans les organes hématopoïétiques, se fixent surtout dans les globules rouges, dont l'injection aurait une valeur curative bien supérieure à celle du sérum sanguin. Si donc on immunise des chevaux contre la tuberculose et si l'on injecte leurs globules rouges à l'homme ou aux animaux tuberculeux, on doit enrayer l'évolution du mal chez ces derniers. C'est ce que C. Spengler prétend avoir prouvé par des expérimentations chez l'animal.

Le mode de préparation des *Immun Körper* est tenu secret : c'est un liquide incolore, vendu par une maison allemande (Kalle) de Biebrich-am-Rhein (1). Ses indications seraient à la fois celles de la tuberculine et du sérum antituberculeux.

Mode d'emploi. — Son mode d'emploi rappelle celui de la tuberculine. Il faut préparer des solutions diluées en partant de la solution mère. Voici la technique indiquée par Spengler. Comme liquide de dilution, il se sert de sérum physiologique phéniqué :

Chlorure de sodium	0 gr. 50.
Acide phénique cristallisé	0 gr. 50.
Eau distillée	100 grammes.

(1) La solution mère coûte (prix médical) 5 marks le centimètre cube.

On prélève, avec une seringue ou une pipette de Levaditi, $0^{cc},1$ de la solution mère qu'on dilue dans $0^{cc},9$ de sérum phéniqué. On fait ensuite des dilutions successives.

DILUTION I (au dixième).

0,1 de solution mère + 0,9 de sérum phéniqué.

DILUTION II (au centième).

0,1 de dilution I + 0,9 de sérum phéniqué.

DILUTION III (au millième).

0,1 de dilution II + 0,9 de sérum phéniqué.

DILUTION IV (au dix-millième).

0,1 de dilution III + 0,9 de sérum phéniqué.

DILUTION V (au cent-millième).

0,1 de dilution IV + 0,9 de sérum phéniqué.

DILUTION VI (au millionième).

0,1 de dilution V + 0,9 de sérum phéniqué.

DILUTION VII (au dix-millionième).

0,1 de dilution VI + 0,9 de sérum phéniqué.

Comme dose initiale habituelle, Spengler recommande $0^{cc},2$ à $0^{cc},5$ de la solution V (rarement de VI ou VII, selon l'état général), mesurés grâce aux divisions du piston de la seringue de Pravaz (2 divisions $=0^{cc},1$). On répète les injections à des intervalles de trois à huit jours, en augmentant chaque fois la dose de 0,2 à 0,5. La dose maxima (1 centimètre cube de la solution mère pour les adultes ; 0,1 à 0,2 pour les enfants) sera injectée à des intervalles de plus en plus longs, en cas de tolérance complète jusqu'à ce que les malades donnent l'impression d'une guérison complète.

Tout comme la tuberculine, les I. K. peuvent, quoique moins fréquemment, déterminer des réactions qu'il faudra éviter le plus possible. Si celles-ci se produisent et si elles ne disparaissent pas d'elles-mêmes au bout de six à huit jours, Spengler conseille des injections de décharge. Celles-ci consistent à injecter 0,2 à 0,5 de la dilution VII, VI, ou V, pour reprendre de nouveau la progression après une pause de six à huit jours : l'effet de ces injections de décharge serait généralement rapide lorsqu'elles succèdent aux fortes doses, moins marqué après les doses moyennes.

D'une manière générale, c'est dans les tuberculoses au début et sans fièvre que l'on peut monter le plus rapidement aux doses élevées. Au contraire, les cas fébriles et étendus demandent des progressions lentes, à partir de la solution VII.

Dans les formes torpides ou lentes, on peut procéder plus rapidement, en injectant, à des intervalles de trois à huit jours, la même dose (0,2 ou 0,5) de chacune des dilutions successives.

Résultats. — D'après Spengler, les premières manifestations de l'action des I. K. consistent dans le relèvement de l'état général, l'augmentation de l'appétit et du poids. La température s'abaisse; plus tard les bacilles diminuent et disparaissent.

L'action de I. K. a été très diversement appréciée. Les premiers essais furent nettement défavorables. Mais Spengler ayant annoncé qu'il avait apporté certaines modifications à la préparation de son produit, de nouvelles recherches furent faites et, cette fois, avec des résultats plus intéressants.

A côté de cas encore négatifs, plusieurs auteurs

en ont obtenu de bons effets. Castaigne et Gouraud ont constaté un résultat appréciable, au point de vue du relèvement de l'état général, chez tous les tuberculeux pulmonaires qu'ils ont observés. « Mais cette amélioration, qui, chez les uns, alla en s'accentuant et se compléta par des modifications des signes locaux, chez d'autres au contraire ne fut que passagère et, malgré toutes les tentatives, ne se maintint pas. » Dans d'autres cas, ils ont noté une influence sur les phénomènes généraux, sans modifications des signes locaux : en somme, un certain ralentissement dans l'évolution de la maladie. Les mêmes auteurs ont également observé des résultats encourageants dans les tuberculoses rénale, péritonéale, ganglionnaire, testiculaire. Enfin, fait malheureusement encore isolé, ils ont vu guérir une méningite tuberculeuse, après injections intrarachidiennes et sous-cutanées de corps immunisants.

Castaigne et Gouraud pensent donc que le médecin a tout intérêt à se servir des I. K. « Bien qu'ils puissent parfois donner des réactions générales ou locales, ils sont beaucoup mieux tolérés que les tuberculines et d'une application sensiblement plus étendue, puisqu'on peut notamment en faire usage dans les tuberculoses fébriles. » Mais l'effet vaccinant ne leur a pas paru toujours se prolonger, surtout lorsque les cas traités étaient graves : c'est pour cela qu'ils font suivre la cure par un traitement tuberculinique.

La valeur thérapeutique de I. K. ne pourra être jugée définitivement qu'après une expérimentation plus vaste.

ANNEXE

FICHES DES TUBERCULEUX

Pour dépister les réactions produites par la tuberculine ou les sérums, pour s'assurer aussi des résultats obtenus après un certain temps de cure, il est indispensable de consigner au jour le jour non seulement la température des malades, mais encore les modifications survenues dans leur état général, dans les symptômes qu'ils éprouvent, dans les signes pulmonaires qu'ils présentent.

A cet effet, nous utilisons une fiche spéciale que nous avons spécialement composée pour nos malades du Dispensaire Laënnec et dont nous reconnaissons chaque jour l'utilité. En dehors des signes fonctionnels et des signes généraux, des données de laboratoire, nous y consignons, grâce à une notation particulière, les résultats de l'examen physique et radioscopique des poumons.

Nous pensons qu'en reproduisant ici le modèle de ces fiches, nous pouvons rendre service aux médecins qui voudront pratiquer les méthodes thérapeutiques étudiées précédemment. En traçant à main levée les contours pulmonaires, on est à même, en utilisant la notation que nous indiquons, de suivre très exactement les variations des signes physiques.

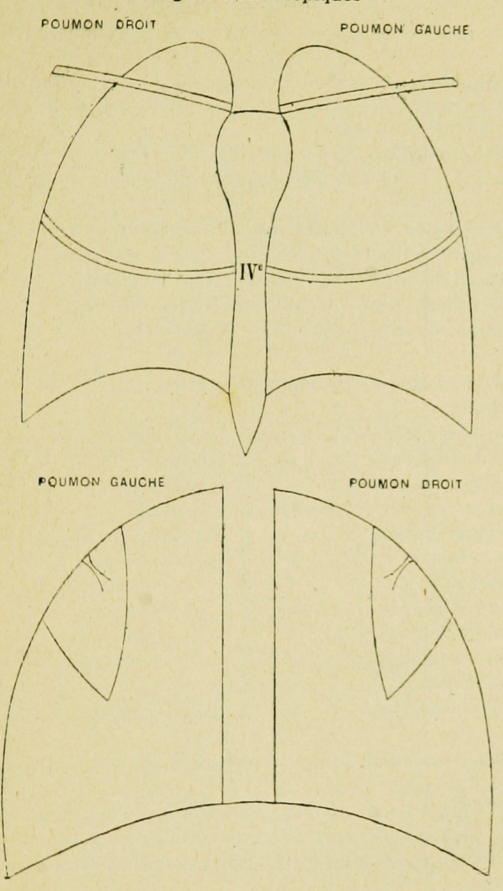
Nom :

Date :

Fiche n°

Signes fonctionnels	Respiration . . . .
	Toux . . . .
	Expectoration .
	Hémoptysie . . . .
	Point de côté . . .
Signes généraux	Poids . . . . .
Etat des organes et des appareils	État général . . . .
	Température . . .
	Pouls : fréquence . .
	Tension artérielle . .
	Appétit . . . .
	Digestion stomacale
	Selles . . . . .
	Sommeil . . .
	Sueurs . . . .
	Urines . . . . .
	Autres appareils . .
	— . .
	— . . .
	— . . .
	— . . .
Traitement suivi	Hygiène générale . .
	Alimentation . . .
	Thérapeutique.
	—
	—
	— . . . . .
Examens de laboratoire	
Tuberculino-réactions	

Signes radioscopiques



Espaces clairs obliques ....

OBSERVATIONS.

Indications relatives à l'interprétation des schémas ci-contre

I. Inspection. — Les données de l'inspection s'inscrivent, en toutes lettres, en dehors de la ligne pointillée parallèle au bord externe du poumon.

II. Palpation. — Les résultats se notent sur la ligne pointillée.

Trait à l'encre tracé sur la ligne pointillée (1) = exagération des vibrations vocales.

Traits parallèles croisant cette ligne (2) = diminution des vibrations.

Ligne brisée sur la ligne pointillée (3) = abolition des vibrations.

III. Percussion. — Les résultats sont consignés, au crayon, dans l'espace qui sépare la ligne pointillée du bord externe du poumon.

Des traits horizontaux parallèles (1) = submatité.

Des traits obliques et entre-croisés (2) = matité.

Des traits verticaux parallèles (3) = skodisme.

IV. Auscultation du murmure vésiculaire. — Se note dans les champs pulmonaires.

Respiration soufflante	ooooo	Gargouillement	✧
Respiration augmentée	>	Sibilance	∼
Respiration diminuée	<	Ronchus	∼ₒ
Respiration saccadée	⌐⌐⌐⌐	Frottement	⌗
Respiration granuleuse	^^^^^^	Tintement métallique	♭
Inspiration humée	,	Souffle cavitaire	◎
Inspiration rude	'	— bronchique	Ⓑ
Expiration prolongée	—	— tubaire	Ⓣ
Craquements secs	Λ	— pleurétique	Ⓟ
Craquements humides	Λ	— amphorique	Ⓐ
Râles crépitants	V		
Râles sous-crépitants	W		

Les signes qu'on ne perçoit qu'après la toux sont placés entre parenthèses. Exemple : (Λ).

V. Auscultation de la voix. — Se note sur la ligne marquant le bord externe du poumon.

Trait à l'encre tracé sur cette ligne (1) = bronchophonie.

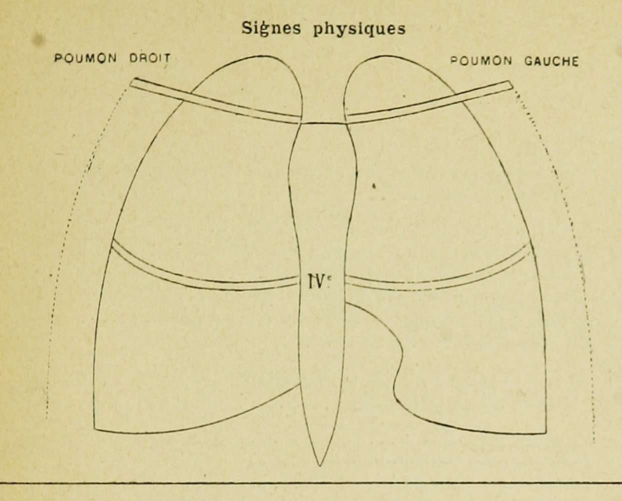
Traits perpendiculaires à cette ligne (2) = égophonie.

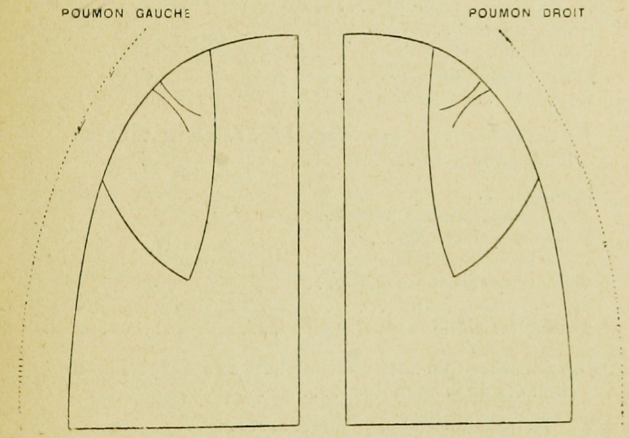
Trait parallèle à cette ligne (3) = pectoriloquie aphone.

VI. — Les indications de détail, non prévues dans les signes précédents, sont écrites en toutes lettres au bas de la page.

VII. Signes radioscopiques. *Voir le schéma* (page 93).

Signes physiques





OBSERVATIONS

TABLE DES MATIÈRES

14748-11 — Corbeil. Imprimerie Crété.

La Cure de Déchloruration dans le Mal de Bright et dans quelques maladies hydropigènes, par le Dr Fernand Widal, professeur agrégé à la Faculté de médecine d Paris, médecin de l'hôpital Cochin et le Dr Adolphe Javal. 1906. 1 vol. in-16 de 96 pages, cart............... 1 fr. 50

Les Drs Widal et Javal exposent les principes et les applications de la cure de déchloruration dont ils ont été les promoteurs. Cette méthode diététique qui a pour base la restriction des chlorures alimentaires est aujourd'hui d'une application courante.

En dehors du Mal de Bright, les régimes hypochlorés ont trouvé leur application dans les cardiopathies, les ascites, les phlébites, les dermatites.

La pratique de la cure de déchloruration exige des notions préalables sur les besoins de l'organisme en sel, sur l'équilibre chloré et les rapports entre la chloruration et l'hydratation, sur l'imperméabilité rénale relative pour les chlorures, sur la nature des accidents relevant de la rétention chlorurée.

La Diphtérie, *Bactériologie et Clinique, Prophylaxie et Traitement,* par les Drs H. Barbier, médecin de l'hôpital Hérold, et G. Ulmann, ancien interne des hôpitaux de Paris. 1899. 1 vol. in-16. 96 pages, 7 figures, cart...... 1 fr. 50

Les Maladies du Cuir chevelu, *Prophylaxie et Traitement,* par le Dr Gastou, assistant à l'hôpital Saint-Louis. 2e *édition.* 1907, 1 vol. in-16 de 96 p., 19 fig., cart. 1 fr. 50

Le but de ce livre est de donner un aperçu des maladies du cuir chevelu, d'en donner l'hygiène, la prophylaxie et le traitement, en basant sur les données scientifiques cette étude pratique. Un formulaire cosmétique (lotions et frictions, pommades, huiles, brillantines, teintures) complète l'ouvrage. La pelade, les teignes, certaines folliculites pyogènes peuvent être transmissibles et créer des épidémies. Leur connaissance doit être vulgarisée dans l'intérêt de la prophylaxie sociale.

Traitement de la Syphilis, par le Dr Emery, ancien chef de clinique de la Faculté de Paris. Préface de M. le professeur Fournier. 2e *édition.* 1905. 1 vol. in-16, 96 pages, cart.................................. 1 fr. 50

Voici le titre des principaux chapitres : Hygiène du syphilitique. — Traitement mercuriel : action préventive, accidents et inconvénients; modes d'administration (frictions, méthodes cutanées, accessoires, ingestion, injections), avantages et inconvénients, mode d'administration. — Traitement ioduré : traitement des manifestations cutanées et muqueuses.

L'Alimentation des Enfants malades, par le Dr Péhu, médecin des hôpitaux de Lyon. 1908. 1 vol. in-16, 96 pages, cartonné................................ 1 fr. 50

Voici un ouvrage de la plus grande utilité, très pratique, où l'on trouvera clairement exposés tous les régimes alimentaires qui peuvent convenir aux enfants, avec leurs indications et des conseils pratiques pour leur emploi.

Le Traitement de la Constipation, par le Dr Froussard, ancien interne des hôpitaux de Paris. 2e *édition*. 1909. 1 vol. in-16 de 96 pages, cartonné...... 1 fr. 50

L'auteur, se basant sur les formes cliniques et les causes variées de la constipation, en montre la grande diversité d'origine, le mécanisme variable, et déduit un traitement méthodique et rationnel. Ce petit traité de la constipation répond aux tendances actuelles de la clinique et de la thérapeutique qui a pour but la recherche et la guérison des causes des maladies par l'hygiène plutôt que par les médicaments.

Les Traitements des Entérites, par le Dr M. Jouaust. 1905. 1 vol. in-16 de 96 pages, cart. 1 fr. 50

Les régimes alimentaires sont tout d'abord longuement passés en revue. Viennent ensuite les traitements médicamenteux contre la constipation ou la diarrhée, et contre le spasme et la douleur ; puis les traitements, par les agents physiques (lavages, hydrothérapie, massage, ceinture), enfin le traitement chirurgical. Les chapitres suivants traitent de la psychothérapie, de l'isolement et des cures d'air, puis des stations thermales françaises et étrangères, enfin de l'électrothérapie.

Calculs des Voies biliaires et Pancréatites, par le Dr René Gaultier, chef de clinique à la Faculté de médecine de Paris. 1908. 1 vol. in-16 de 96 pages, avec 16 fig., cartonné.................................. 1 fr. 50

M. le Dr Gaultier présente, d'après ses propres recherches et d'après l'enseignement magistral de son maître M. le professeur Dieulafoy, une étude des pancréatites compliquant la calculose hépatique dans laquelle sa méthode de coprologie clinique, telle qu'il l'a exposée dans son récent *Précis de Coprologie*, apporte sa part contributive tant pour l'établissement d'un *diagnostic* que pour la fixation du *pronostic* dont dépend l'intervention thérapeutique.

Trachéobronchoscopie et Œsophagoscopie, par le Dr Guisez, ancien interne des hôpitaux de Paris, chef des travaux d'oto-rhino-laryngologie à la clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu. 1905. 1 vol. in-16, 96 pages et 20 figures, cartonné.................................. 1 fr. 50

C'est une méthode toute nouvelle qui fera bientôt partie de la pratique journalière du praticien. Il était donc nécessaire d'exposer sa technique et ses résultats. Nul n'était mieux désigné pour cela que le Dr Guisez.

La Démence précoce, par le Dr G. Deny, médecin de la Salpêtrière et P. Roy, interne des hôpitaux de Paris. 1 vol. in-16 de 96 pages, avec 11 photographies, cartonné. 1 fr. 50

MM. Deny et Roy croient que, malgré le polymorphisme de ses symptômes, la démence précoce constitue une affection autonome, à évolution spéciale, qui doit être détachée du bloc des psychoses de *dégénérescence*.

Lés Folies intermittentes. La Folie maniaque dépressive, par le Dr G. Deny, et P. Camus, interne des hôpitaux de Paris. 1907. 1 vol. in-16, 96 pages, avec fig., cartonné.............................. 1 fr. 50

L'Ionothérapie électrique, par Louis Delherm, ancien interne des hôpitaux de Paris, et A. Laquerrière, lauréat de l'Académie de médecine. 1908. 1 vol. in-16 de 96 pages, avec 11 figures, cartonné .... 1 fr. 50

L'introduction d'un médicament à travers la peau grâce au courant électrique a, dans ces derniers temps, attiré l'attention du grand public médical.

Le petit livre de MM. Delherm et Laquerrière a pour but d'exposer aussi simplement que possible quels sont les phénomènes chimiques et physiques qui rendent compte de cette pénétration, de présenter la technique et les résultats des tentatives thérapeutiques effectuées actuellement, de discuter et d'interpréter ces résultats.

Les Rayons de Röntgen et le Diagnostic de la Tuberculose, par le Dr A. Béclère, médecin de l'hôpital Saint-Antoine. 1899. 1 vol. in-16, 96 pages et 9 figures, cartonné .... 1 fr. 50

Les Rayons de Röntgen et le Diagnostic des affections thoraciques non tuberculeuses, par A. Béclère, médecin de l'hôpital Saint-Antoine. 1901. 1 vol. in-16, 96 pages, 10 figures, cartonné. ... .. 1 fr. 50

Les Rayons de Röntgen et le Diagnostic des maladies internes, par le Dr A. Béclère, médecin de l'hôpital Saint-Antoine. 1904. 1 vol. in-16, 96 pages, et figures, cartonné......... .... 1 fr. 50

« L'emploi des rayons de Röntgen, qui rendait au chirurgien de si grands services, est devenu tout aussi précieux pour le médecin. »

L'emploi médical des rayons de Röntgen comme instrument de diagnostic s'applique soit au squelette et aux autres éléments de l'appareil locomoteur, soit aux organes splanchniques.

Aux diverses cavités splanchniques, aux cavités cranienne, rachidienne, thoracique et abdominale, correspondent autant de divisions d'une importance très inégale et qui ne relèvent pas de la même technique.

La Fulguration, son rôle et ses effets en thérapeutique, par le Dr Zimmern, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris. 1909, 1 vol. in-16, 96 pages avec 6 figures, cartonné .... 1 fr. 50

Ce qu'est la fulguration, comment elle se pratique, ce qu'on peut en attendre, son rôle et ses effets, dans le traitement des cancers et des plaies atônes, voilà ce que l'on trouvera clairement exposé dans cette nouvelle actualité.

Le Cytodiagnostic, les méthodes d'examen des sérosités pathologiques et du liquide céphalo-rachidien, par le Dr Marcel LABBÉ, agrégé à la Faculté de médecine, médecin des hôpitaux de Paris. 1904. 1 vol. in-16, 96 p., cart. 1 fr. 50

L'examen des sérosités pathologiques a fait, dans ces dernières années, de très grands progrès. Les précautions antiseptiques ont rendu inoffensives les *ponctions exploratrices* faites dans les séreuses, de sorte que ces interventions sont aujourd'hui pratiquées non plus seulement dans un but thérapeutique, mais dans une intention diagnostique.

La *ponction lombaire* a, au point de vue diagnostique, une grande valeur en permettant d'étudier chez l'individu vivant les infections et les réactions organiques qui se passent au sein du système nerveux. Après avoir traité de l'examen des sérosités pathologiques, M. Labbé expose la technique et les résultats de l'examen du liquide céphalo-rachidien obtenu par ponction lombaire.

Le Sang, par le Dr Marcel LABBÉ, médecin des hôpitaux de Paris. 2e *édition*. 1910. 1 v. in-16 de 96 p. et fig., cart. 1 fr. 50

M. Labbé expose l'orientation nouvelle donnée aux recherches et aux études sur le sang ; les principes de la technique qui a présidé à ces recherches ; enfin, les résultats généraux obtenus.

Voici les trois grandes divisions du livre : 1° Importance du rôle que joue dans l'organisme le sang. 2° Composition du sang. Équilibre physiologique de cette composition. Modifications apportées à cet équilibre par les états pathologiques. 3° Processus qui président à la naissance et à la mort du sang.

La Protection de la Santé publique. *Loi et Commentaires de la Loi et des Règlements d'administration,* par le Dr MOSNY, médecin des hôpitaux de Paris. 1904. 1 vol. in-16 de 96 pages, cart. 1 fr. 50

L'auteur étudie tour à tour : 1° Le règlement sanitaire communal ; 2° l'assainissement communal ; 3° la salubrité des immeubles ; 4° la prophylaxie des maladies transmissibles ; 5° l'administration sanitaire.

Les Accidents du Travail. *Guide du médecin,* par Georges BROUARDEL, médecin des hôpitaux de Paris, médecin-expert près le tribunal de la Seine. 2e *édition*, 1907. 1 vol. in-16 de 96 pages, cart. 1 fr. 50

Depuis la première édition de cet ouvrage, la loi sur les accidents du travail a subi des modifications qui ont nécessité une refonte complète de l'ouvrage. Cette loi nécessite, en nombre de cas, l'intervention du médecin : il était donc utile de réunir d'une part l'exposé même de la loi, et d'autre part l'étude des faits qui demandent une appréciation médicale.

La Psychologie du Rêve *au point de vue médical,* par N. VASCHIDE, chef des travaux du laboratoire de psychologie expérimentale des Hautes-Études, et H. PIÉRON. 1902. 1 vol. in-16 de 96 pages, cart. 1 fr. 50

Il y a dans le rêve une source précieuse de renseignements sur notre état psychologique et sur notre état physiologique le plus intense : il faut que le médecin s'habitue à cette investigation comme aux autres.

ENVOI FRANCO CONTRE UN MANDAT SUR LA POSTE.

Diagnostic de l'Appendicite, par le Dr M. Auvray, agrégé à la Faculté de Paris, chirurgien des hôpitaux. 1904. 1 vol. in-16 de 96 pages, cartonné.............. 1 fr. 50

On s'est moins préoccupé dans ces dernières années du diagnostic de l'appendicite que de son traitement, malgré tout l'intérêt qui s'attache à cette question clinique trop négligée dans la plupart des livres classiques. A lire nombre d'auteurs, il semblerait en effet que le diagnostic de l'appendicite ne présente pas de sérieuses difficultés, et cependant il suffit de parcourir les bulletins de nos sociétés savantes pour voir combien d'erreurs pourraient être relevées, qui ont été commises par des cliniciens du plus grand mérite.

Chirurgie intestinale d'urgence, par le Dr A. Mouchet, chef de clinique à la Faculté de médecine de Paris. 1903. 1 vol. in-16, 96 pages et 23 fig., cart. 1 fr. 50

L'auteur passe successivement en revue les contusions et les plaies de l'abdomen, l'occlusion intestinale, l'appendicite, l'imperforation ano-rectale, l'étranglement hémorroïdaire, les hernies étranglées et les hernies gangrenées. — Pour chaque maladie, les indications opératoires sont tout d'abord exposées avec précision et clarté. Puis la technique opératoire est décrite, d'après les travaux les plus récents, et illustrée de nombreuses figures originales intercalées dans le texte.

Chirurgie nerveuse d'urgence, par le Dr A. Chipault. 1904. 1 vol. in-16 de 96 pages, cart......... 1 fr. 50

Chirurgie de diagnostics patients d'interventions longuement calculées dans la plupart des cas, la chirurgie du système nerveux n'en doit pas moins être parfois une chirurgie d'urgence, c'est-à-dire une chirurgie dont les indications demandent à être saisies et remplies par tous.

Le volume de M. Chipault a pour but de délimiter le domaine dans lequel doit s'exercer cette action hâtive, et de l'y guider ; c'est une étude claire et pratique.

Le Canal vagino-péritonéal, *Diagnostic et traitement de la hernie inguinale et des hydrocèles congénitales, de l'ectopie testiculaire,* par le Dr P. Villemin, chirurgien des hôpitaux de Paris. 1904. 1 vol. in-16 de 96 pages, 17 figures, cartonné.................................. 1 fr. 50

La Gastrotomie, par le Dr J. Braquehaye, agrégé à la Faculté de Bordeaux, chirurgien de l'hôpital de Tunis. 1900, 1 vol. in-16 de 96 pages et figures, cartonné..... 1 fr. 50

Chirurgie des Voies biliaires, par le Dr Pauchet, chirurgien des hôpitaux d'Amiens. 1900. 1 vol. in-16 de 96 pages, avec figures, cartonné............ 1 fr. 50

Qu'il s'agisse de faire disparaître des accès répétés de coliques hépatiques, de lever un obstacle au cours de la bile chez un sujet ictérique, ou de drainer la vésicule chez un malade atteint d'une affection de l'arbre biliaire, les indications opératoires sont multiples.

Le Tétanos, par les Drs J. Courmont et M. Doyon, professeur et professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon. 1899. 1 vol. in-16, 96 pages, avec figures, cart. 1 fr. 50

Les auteurs étudient le *poison tétanique*, le *tétanos expérimental par injection de toxine tétanique*, le *mode d'action de la toxine*, la *localisation des effets de la toxine*, les *lésions nerveuses chez les tétaniques*.

Un chapitre est consacré au diagnostic et au pronostic, et l'ouvrage se termine par le traitement au sérum antitétanique.

« Il y a dix ans, disent les auteurs, en terminant, aucune ligne de ce livre n'aurait pu être écrite. »

« Combien d'idées nouvelles et de faits intéressants sont exposés dans le livre de MM. Courmont et Doyon. L'ouvrage est écrit d'une façon claire et attachante. Nous ne saurions trop en recommander la lecture à ceux qui s'intéressent aux conquêtes de la science moderne. » (*La Presse médicale.*)

Le Rhumatisme articulaire aigu *en bactériologie*, par les Drs H. Triboulet, médecin des hôpitaux de Paris, et A. Coyon, ancien interne des hôpitaux. 1900. 1 vol. in-16, 96 pages, avec figures, cartonné............. 1 fr. 50

L'infection secondaire est vraisemblablement la seule raison d'être des différences cliniques qui s'observent dans l'évolution des polyarthrites fébriles aiguës, à début souvent identique. Cette infection, la bactériologie la révèle par la présence de germes variés : bacille d'Achalme, diplococcus et quelquefois staphylocoques qui font les complications viscérales. Les auteurs attirent l'attention sur un diplococcus, hôte du tractus gastro-intestinal, qui peut passer dans le sang et donner lieu à des phénomènes de septicémie, parmi lesquels l'endocardite dite rhumatismale.

Le Pneumocoque, par Lippmann, interne des hôpitaux de Paris. Introduction par le Dr Duflocq, médecin des hôpitaux de Paris. 1900. 1 vol. in-16, 96 p. et fig., cart. 1 fr. 50

Le temps n'est plus où l'on reconnaissait au pneumocoque le *seul droit* de *faire* de la pneumonie. Nous savons que ce genre peut déterminer les localisations les plus diverses. Nous savons aussi que chacune de ces localisations nécessite une thérapeutique spéciale, basée sur un diagnostic bactériologique *exact.* D'où l'intérêt de l'excellente monographie de M. Lippmann, où il étudie le genre pneumocoque, les pneumococcies expérimentales et les pneumococcies humaines.

Les Oxydations de l'Organisme (oxydases), par E. Enriquez et J.-A. Sicard, médecins des hôpitaux de Paris. 1902. 1 vol. in-16, 96 pages, cartonné....... 1 fr. 50

Après quelques généralités sur les ferments solubles et sur l'importance des ferments oxydants, les auteurs exposent les méthodes employées pour la recherche de ces ferments oxydants directs et indirects. Puis, ils indiquent la recherche des oxydases dans les tissus et les humeurs de l'homme, par les réactifs colorants, et surtout au moyen de l'aldéhyde salicylique et de la mensuration des gaz absorbés et produits.

Les États neurasthéniques, *diagnostic, traitement,* par le Dr André Riche, médecin adjoint de l'hospice de Bicêtre. 1908. 1 vol. in-16, 96 p., cart............. 1 fr. 50

Le volume de M. André Riche, « Les États neurasthéniques », est une mise au point très intéressante et très soignée de cette question toute d'actualité : *la Neurasthénie* ; « de cette nouvelle venue dont le nom de plus en plus compréhensif sert trop souvent à masquer des erreurs de diagnostic. La neurasthénie n'est pas une maladie, une entité morbide, c'est un état ou plutôt une réunion d'états qu'il faut savoir différencier. »

Élève de Gilles de la Tourette, André Riche a fait œuvre originale, tout en profitant des idées chères à son maître.

Le traitement y tient une place importante ; tous les procédés modernes sont passés en revue.

Les Myélites syphilitiques, *formes cliniques et traitement,* par Gilles de la Tourette, agrégé à la Faculté de Paris. 1899. 1 vol. in-16, 92 pages, cartonné..... 1 fr. 50

Le Traitement pratique de l'Epilepsie, par Gilles de la Tourette. 1901. 1 vol. in-16, 96 p., cart. 1 fr. 50

Les Névralgies et leur traitement, par les Drs Fernand Lévy et Baudouin, anciens internes des hôpitaux. 1909, 1 vol. in-16 de 96 pages et figures, cartonné. 1 fr. 50

Voici les divisions de cette intéressante actualité où l'on trouvera les nouveaux traitements des névralgies faciales par les injections d'alcool.

Traitement des névralgies en général. — Thérapeutique étiologique et symptomatique (Révulsion. Massage. Électricité. Traitements chirurgicaux. Injections). — *Traitement des névralgies en particulier.* — Névralgie faciale. Névralgie sciatique. Névralgies du plexus cervical et du plexus brachial. Névralgies intercostales. Névralgies du plexus lombaire et du sympathique.

Les Thérapeutiques récentes dans les maladies nerveuses, par les Drs Lannois, professeur agrégé et Porot, chef de clinique à la Faculté de médecine de Lyon. 1907, 1 vol. in-16 de 96 pages, cartonné. 1 fr. 50

Voici un aperçu des matieres traitées :

I. Les thérapeutiques rachidiennes. Ponction lombaire évacuatrice. Injections sous-arachnoïdiennes. Injections épidurales.
II. La rééducation et le traitement des tics.
III. Les injections mercurielles dans la syphilis nerveuse.
IV. Le traitement arsenical de la chorée.
V. Les injections gazeuses dans les névralgies et les névrites.
VI. Thérapeutiques chirurgicales récentes.

La Syphilis de la moelle, par A. Gilbert, professeur à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Académie de médecine et G. Lion, médecin de l'hôpital de la Pitié. 1908. 1 vol. in-16, 96 pages, cartonné.................. 1 fr. 50

ENVOI FRANCO CONTRE UN MANDAT SUR LA POSTE

Les Rayons N et les Rayons N′, par le Dr Bordier, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon. 1905. 1 vol. in-16 de 95 pages et 16 figures, cart.. 1 fr. 50

Les découvertes de MM. Blondlot et Charpentier passionnent les esprits ; or, jusqu'à présent, ce n'est que dans les journaux ou dans des articles peu détaillés qu'ont dû puiser ceux qu'intéresse cette question.

M. Bordier a rassemblé dans cette *Actualité médicale* tout ce qui a été publié sur les rayons N ; il l'a ordonné avec la clarté, la précision et la compétence dont il a déjà fait preuve dans ses autres publications.

Traitement chirurgical des Néphrites médicales, par le Dr A. Pousson, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Bordeaux. 1904. 1 vol. in-16 de 96 pages, cartonné........................... 1 fr. 50

Le traitement chirurgical des néphrites médicales a tout d'abord provoqué la méfiance des médecins ; cependant les résultats obtenus dans les néphrites infectieuses aiguës et dans les néphrites chroniques ont fini par forcer leur attention ; cette question a suscité dans ces derniers temps des expériences fort intéressantes et soulevé des discussions de la part des cliniciens les plus compétents.

Radiothérapie et Photothérapie, par le Dr L. Régnier, chef du Laboratoire d'électrothérapie de l'hôpital de La Charité. 1902. 1 vol. in-16 de 96 pages et fig., cartonné.............................. 1 fr. 50

Le Dr Régnier étudie l'héliothérapie et l'électro-photothérapie ; il décrit les appareils inventés pour les bains de lumière artificielle et leurs effets physiologiques. Puis il passe aux indications thérapeutiques de la photothérapie et de la radiothérapie. Il termine par l'étude de la radiothérapie.

La Mécanothérapie, *Application du mouvement à la Cure des maladies*, par le Dr L.-R. Régnier. 1901. 1 vol. in-16, de 92 pages avec figures, cartonné......... 1 fr. 50

L'auteur passe d'abord en revue les appareils employés : appareils à mouvements actifs et à mouvements passifs, appareils électriques pour le massage vibratoire et appareils d'orthopédie. Puis il fait connaître les effets thérapeutiques de la mécanothérapie, ses indications et ses contre-indications dans les diverses maladies.

Le Rein mobile, par le Dr F. Legueu, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris. 1 vol. in-16 de 96 pages avec figures, cartonné.......................... 1 fr. 50

Le Dr Legueu passe en revue les sujets suivants :

Le rein mobile et les éléments de fixation du rein. Les lésions. Les causes. Clinique. Diagnostic. Complications : appendicite, hématurie, néoplasme, tuberculose, hydronéphrose, etc.

Le traitement du rein mobile forme la partie principale du volume. Après quelques pages sur le bandage et le massage, le Dr Legueu étudie l'opération de la néphrorraphie. Il décrit le procédé modifié de Guyon, auquel il a recours, puis les suites opératoires. Il termine par l'étude du rein mobile compliqué.

Les Auto-Intoxications de la Grossesse, par le Dr Bouffe de Saint-Blaise, accoucheur des hôpitaux de Paris. 1899. 1 vol. in-16, 96 pages, cartonné.... 1 fr. 50

M. Bouffe de Saint-Blaise s'inspirant des idées de son maître, M. Pinard, pense que, pendant la grossesse, la femme doit avoir à lutter d'une façon particulière, l'équilibre de ses fonctions pouvant se rompre plus aisément. Il attribue à une intoxication spéciale à la grossesse certains troubles, de même que les accès éclamptiques.

Les Médications nouvelles en Obstétrique, par le Dr G. Keim, ancien interne des hôpitaux de Paris. 1908. 1 vol. in-18 de 84 pages, cart........................ 1 fr. 50

Sucre en obstétrique; opothérapie placentaire ; opothérapie de la phlegmatia alba dolens, sérum leucocygène; déchloruration dans la phlegmatia, collargol ; eau oxygénée, anesthésie rachidienne, etc.

Liqueur de Labarraque, iode en applications locales, pansement glacé dans les infections mammaires.

Cancer et Tuberculose, par le Dr H. Claude, médecin des hôpitaux. 1900. 1 vol. in-16, 96 pages et figures, cartonné.................................. 1 fr. 50

Syphilis et Cancer, par le Dr René Horand. 1908. 1 vol. in-16, 96 pages et 10 fig., cart............... 1 fr. 50

Les Albuminuries curables, par le Dr Teissier, professeur à la Faculté de Lyon, corresp. de l'Académie de médecine. 1905. 1 vol. in-16, 96 p., cart........... 1 fr. 50

A quoi peut-on reconnaître la curabilité d'une albuminurie? Dans quelles conditions cette curabilité peut-elle s'obtenir et dans quelles limites est-on en droit de l'espérer? Telles sont les questions que M. Teissier résout. Il passe en revue les albuminuries fonctionnelles ou organiques, sans lésion déterminée du rein, puis les albuminuries rénales.

Les Régénérations d'organes, par le Dr P. Carnot, docteur ès sciences, agrégé à la Faculté de médecine de Paris. 1899. 1 vol. in-16, 96 pages, 14 fig., cart.... 1 fr. 50

Après avoir distingué la *régénération physiologique* de la *régénération accidentelle* ou *traumatique* et de la *régénération pathologique,* l'auteur expose le *mécanisme de la régénération* et le *processus de régénération* des tissus. L'auteur a toujours en vue les applications thérapeutiques.

L'Obésité et son traitement, par le Dr P. Le Noir, médecin de l'hôpital Saint-Antoine. 1907. 1 vol. in-16 de 96 pages, cartonné............................. 1 fr. 50

Voici un aperçu des matières contenues dans ce petit volume :

Symptômes et formes cliniques. — Étiologie. — Pathogénie. — Comment on devient obèse. — Traitement. — Régime alimentaire. — Régimes réduisant les aliments. — Régimes réduisant les boissons. — Cures de terrain et exercices. — Traitement médicamenteux. — Purgatifs. — Alcalins. — Cure thermale. — Médication iodée et thyroïdienne.

Les Médications reconstituantes. La Médication phosphorée (*Glycérophosphates, Lécithines, Nucléines*), par Henri LABBÉ, chef de laboratoire à la Faculté de médecine de Paris. 1904. 1 vol. in-16 de 96 p., cart. 1 fr. 50

L'exposé des applications thérapeutiques des substances phosphorées est aussi complet que l'a permis l'état actuel des connaissances. Un chapitre rappelle la posologie générale de toute la médication phosphorée. Le praticien et le pharmacien y trouveront d'utiles renseignements, leur permettant de reconnaître la falsification ou la fraude, si fréquentes dans la préparation de ces composés.

La Diathèse urique, par Henri LABBÉ. 1908. 1 vol. in-16, 96 pages, cartonné.................... 1 fr. 50

La Médication surrénale, par les Drs R. OPPENHEIM et M. LŒPER, agrégé à la Faculté de médecine de Paris. 1904. 1 vol. in-16 de 96 pages, cart.................... 1 fr. 50

Les auteurs étudient successivement : les Extraits capsulaires dans la médecine expérimentale ; la Posologie ; la Médication cardio-tonique ; la Médication hémostatique et antiphlogistique ; la Médication anesthésique ; la Médication surrénale dans les maladies nerveuses et les maladies de la nutrition ; la Médication surrénale dans les maladies infectieuses et dans les intoxications ; la Médication surrénale dans la maladie d'Addison.

Les Médications préventives ; Sérothérapie et Bactériothérapie, par le Dr NATTAN-LARRIER, chef de clinique à la Faculté de médecine de Paris. 1905. 1 vol. in-16, 96 pages, cartonné.................... 1 fr. 50

La bactériothérapie et la sérothérapie permettent de mettre en pratique le précepte : « Prévenir est plus facile que guérir. »

L'habitude d'employer les injections préventives pour éviter la diphtérie, le tétanos, le choléra, les infections à streptocoque, la peste, la fièvre jaune se répand chaque jour davantage.

Le Traitement de la Surdité, ***Prophylaxie et Hygiène***, par le Dr CHAVANNE, médecin de la clinique oto-rhino-laryngologique de l'hôpital Saint-Joseph de Lyon. 1905. 1 vol. in-16 de 96 pages, cartonné........... 1 fr. 50

Il arrive bien souvent que l'on ne s'inquiète de la surdité qu'à un moment où elle est devenue incurable. Le nombre des sourds diminuerait si on soignait au début les affections dont l'évolution amène ou prépare la surdité. Le Dr CHAVANNE fait un exposé très clair et très pratique où le médecin praticien trouvera des indications utiles qui lui permettront de rendre souvent service à ses malades.

La Technique histo-bactériologique moderne, procédés nouveaux, méthodes rapides, par E. Lefas, préparateur à la Faculté de médecine de Paris. 1907. 1 vol. in-16 de 96 pages, cartonné .... 1 fr. 50

Les méthodes techniques se renouvellent sans cesse : aussi était-il utile de donner, parmi les plus récentes, celles qui semblent avoir une valeur durable. C'est ce que vient de faire le Dr Lefas, dans un petit volume des *Actualités médicales*.

Le Rhume des Foins, par le Dr Garel, médecin des hôpitaux de Lyon. 1899. 1 vol. in-16, 96 pages, cart. 1 fr. 50

L'Odorat et ses Troubles, par le Dr Collet, professeur agrégé à la Faculté de Lyon, médecin des hôpitaux. 1904. 1 vol. in-16 de 96 pages et fig., cart......... 1 fr. 50

L'odorat et les odeurs n'intéressaient que quelques naturalistes ou quelques médecins chercheurs : il n'en est plus de même aujourd'hui.

L'étude des organes des sens est toujours pleine d'attraits, à cause de la multiplicité des points de vue qu'elle découvre : le physiologiste, le psychologue, le neurologiste, le pathologiste, l'aliéniste y trouvent des problèmes. L'olfaction ne fait pas exception à cette règle.

Voici les principaux chapitres :

L'appareil nerveux de l'olfaction. — Les odeurs. — L'olfaction normale. — Mesure de l'odorat. — L'anosmie en général. — Classification des anosmies. — Hyperosmie et Parosmie. — Névrose de l'odorat. — Traitement.

Thérapeutique oculaire, *nouvelles médications, opérations nouvelles*, par le Dr F. Terrien, ophtalmologiste des hôpitaux de Paris. 1899. 1 vol. in-16, 96 pages et 12 figures, cart.............................. 1 fr. 50

Parmi les médications nouvelles, l'auteur étudie les collyres huileux, les injections d'huile biiodurée dans la syphilis oculaire, le protargol, le bleu de méthylène, l'ichtyol et le traitement des blépharites sèches.

Les opérations nouvelles dont il donne le manuel opératoire, les indications et les résultats sont nombreuses

Extraction des corps étrangers intra-oculaires. — Ablation de la glande lacrymale dans le larmoiement chronique. — Glaucome chronique simple. — Extraction totale de la cataracte secondaire. — Traitement de la myopie par l'extraction du cristallin transparent. — Manuel opératoire du strabisme. — Nouvelle opération du ptosis. — Opérations conservatrices.

La Fatigue oculaire et le Surmenage visuel, par le Dr Louis Dor, chef de laboratoire à la Faculté de médecine de Lyon. 1900. 1 vol. in-16, 94 pages, cartonné. 1 fr. 50

ENVOI FRANCO CONTRE UN MANDAT SUR LA POSTE

12651-11 — Corbeil. Imprimerie Crété.

FORMULAIRES

Collection de vol. in-18 de 300 pages, cartonnés à 3 fr. le volume.

Formulaire des Médicaments nouveaux, par H. Bocquillon-Limousin. Introduction par le Dr Huchard, médecin des hôpitaux, 23e *édition*, 1911. 1 vol. in-18 de 306 pages, cartonné..... 3 fr.

Formulaire des Alcaloïdes et des Glucosides, par H. Bocquillon-Limousin. Introduction par le professeur G. Hayem. 2e *édition*, 1899. 1 vol. in-18 de 318 pages, cart................... 3 fr.

Formulaire de l'Antisepsie et de la désinfection, par H. Bocquillon-Limousin. 3e *édition*, 1905. 1 vol. in-18, cart............. 3 fr.

Manuel des plantes médicinales coloniales et exotiques, par H. Bocquillon-Limousin, 1905. 1 vol. in-18 de 314 p., cart...... 3 fr.

Formulaire des Médications nouvelles, par le Dr H. Gillet, 6e *édition*. 1911. 1 vol. in-18 de 280 pages, avec fig., cart........... 3 fr.

Formulaire des Régimes alimentaires, par le Dr H. Gillet. 1 vol. in-18 de 300 pages, cart............................ 3 fr.

Formulaire d'Hygiène infantile, individuelle et collective, par le Dr H. Gillet, 1898. 2 vol. in-18, cartonnés, chaque....... 3 fr.

Formulaire de Thérapeutique infantile et de Posologie, par le Dr R. Fouineau, 1901. 1 vol. in-18, cart.................... 3 fr.

Formulaire des Spécialités pharmaceutiques, par le Dr Gardette, 5e *édition*, 1911. 1 vol. in-18 de 320 p., cart................. 3 fr.

Formulaire des Eaux minérales, de la Balnéothérapie, par le Dr de la Harpe. 3e *édition*, 1 vol. in-18, 300 p., cart............... 3 fr.

Formulaire des Stations d'été et de climatothérapie, par le Dr de la Harpe. 2e *édition*. 1 vol. in-18, cart.................... 3 fr.

Guide pratique pour l'analyse du lait, par M. et P. Perrin. 1909, 1 vol. in-18 de 300 pages, avec fig., cart................ 3 fr.

Formulaire hypodermique et opothérapique, par le Dr E. Boisson et J. Mousnier. 1vol. in-18 de 300 p., avec fig., cart...... 3 fr.

Formulaire aide-mémoire de médecine infantile, par le Dr H-Legrand. 1909. 1 vol. in-18, cartonné.................... 3 fr.

Formulaire du médecin de campagne, par le Dr Gautier, 1 volume in-18, cartonné.................................. 3 fr.

Formulaire officinal et magistral, par J. Jeannel, 4e *édition*. 1 vol. in-18, cart..................................... 3 fr.

Mémento pharmaceutique, par A. Cartaz. 1905, 1 vol. in-18 de 288 p. 3 fr.

Formulaire électrothérapique, par le Dr Régnier, 1899. 1 vol. in-18, cartonné.................................... 3 fr.

Formulaire de l'Union Médicale, par le Dr Gallois, 4e *édition*. 1 vol. in-32 de 662 pages, cart.......................... 3 fr.

Formulaire d'Hydrothérapie, par le Dr O. Martin, 1900. 1 vol. in-18, 300 pages, cart................................. 3 fr.

Guide d'Electrothérapie gynécologique, par le Dr Weil, 1900. 1 vol. in-18, 300 pages, cart............................ 3 fr.

Guide pratique pour les analyses de Chimie physiologique, par le Dr Martz, 1899. 1 vol. in-18, 300 p., cartonné............ 3 fr.

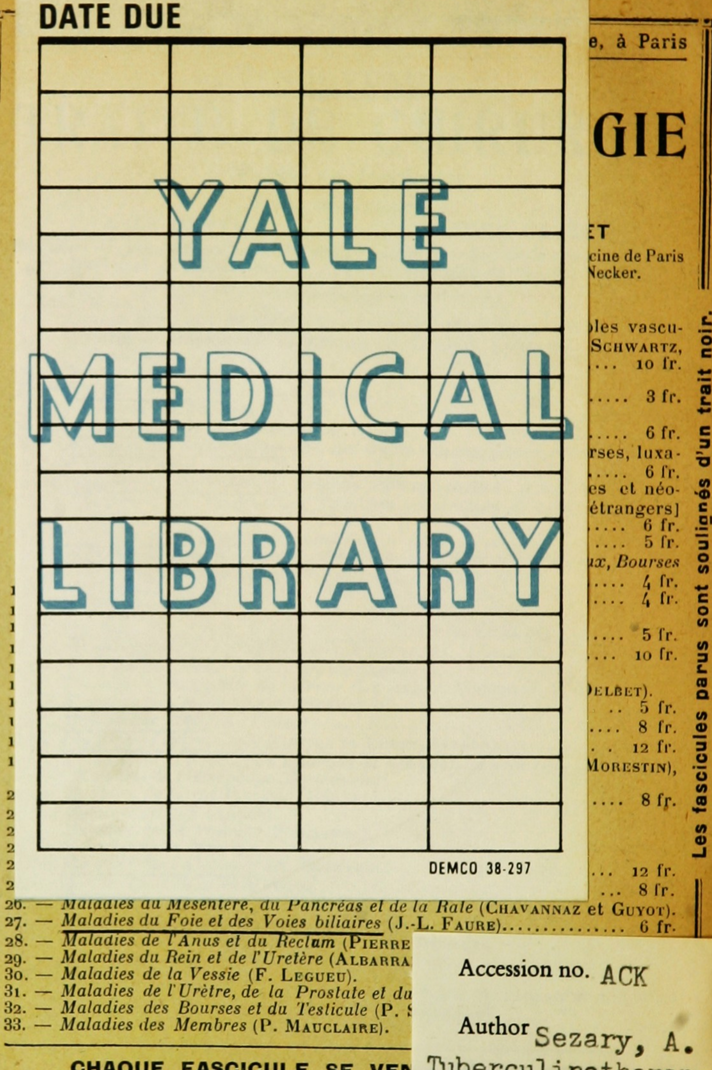
Guide pratique d'Urologie clinique, par le Dr André, 1904. 1 vol. in-18, cart.................................... 3 fr.

Guide pratique de Technique opératoire, par le Dr J. Brault, 1903. 1 vol. in-18 de 332 p., cart......................... 3 fr.

Guide de l'Herboriste, par Reclu, 1905, 1 vol. in-18 de 245 pages, avec 52 figures................................ 3 fr.

Hématologie et Cytologie cliniques, par le Dr Lefas, 1904. 1 vol. in-18, 200 pages, et pl. col., cart.................. 3 fr.

Dictionnaire Dentaire, par Chateau, 1903. 1 vol. in-18, 280 p. 3 fr.



26. — *Maladies du Mésentère, du Pancréas et de la Rate* (Chavannaz et Guyot).
27. — *Maladies du Foie et des Voies biliaires* (J.-L. Faure)............... 6 fr.
28. — *Maladies de l'Anus et du Rectum* (Pierre
29. — *Maladies du Rein et de l'Uretère* (Albarra
30. — *Maladies de la Vessie* (F. Legueu).
31. — *Maladies de l'Urètre, de la Prostate et du*
32. — *Maladies des Bourses et du Testicule* (P. S
33. — *Maladies des Membres* (P. Mauclaire).

CHAQUE FASCICULE SE VEN

Chaque fascicule se vend également cartor

de 1 fr. 50 par fasci

NOUVEAU

TRAITÉ DE MÉDECINE
et de Thérapeutique

Publié en fascicules

SOUS LA DIRECTION DE MM.

A. GILBERT
Professeur à la Faculté de médecine de Paris,
Membre de l'Académie de médecine.

L. THOINOT
Professeur à la Faculté de médecine de Paris,
Membre de l'Académie de médecine.

Avec la collaboration de MM. :

ACHARD, APERT, AUBERTIN, AUCHÉ, AVIRAGNET, BABONNEIX, BALLET, BALZER, BARBIER, BARTH, L. BERNARD, DE BEURMANN, BEZANÇON, BOINET, BOULLOCHE, P. CARNOT, CARTAZ, CASTEX, CHAUFFARD, P. CLAISSE, CLAUDE, COURMONT, CRUCHET, DEJERINE, DESCHAMPS, DUPRÉ, L. FOURNIER, GALLIARD, GALLOIS, M. GARNIER, GASNE, GAUCHER, GILBERT, GOUGEROT, GOUGET, GRASSET, GUIART, HALLÉ, HALLOPEAU, HAYEM, HERSCHER, HUDELO, HUTINEL, JEANSELME, KLIPPEL, M. LABBÉ, LÆDERICH, LAIGNEL-LAVASTINE, LANCEREAUX, L. LANDOUZY, LANNOIS, LAVERAN, LE FUR, LE NOIR, LEREBOULLET, LÉRI, LETULLE, L. LEVI, LION, MARFAN, MARIE, MARINESCO, MENETRIER, MÉRY, MILIAN, MOSNY, NETTER, PARMENTIER, PITRES, RAUZIER, RIBIERRE, RICHARDIÈRE, ROGER, ROQUE, SAINTON, SERIEUX, SICARD, A. SIREDEY, SURMONT, J. TEISSIER, THIERCELIN, THOINOT, A. THOMAS, TRIBOULET, VAILLARD, VAQUEZ, VILLARET, E. WEIL, WIDAL, R. WURTZ.

DIVISION EN FASCICULES

1. *Maladies microbiennes en général* (272 p. et 75 fig.). 6 fr.
2. *Fièvres éruptives* (255 p. et 8 fig.) .... 4 fr.
3. *Fièvre typhoïde* (240 p., 16 fig.) 4 fr.
4. *Maladies parasitaires communes à l'Homme et aux Animaux.* 10 fr.
5. *Paludisme et Trypanosomiase* (128 p. et 13 fig.). 2 fr. 50
6. *Maladies exotiques* (439 p. et 29 fig.) .... 8 fr.
7. *Maladies vénériennes* .... 6 fr.
8. *Rhumatismes et Pseudo-Rhumatismes* (164 p. et 18 fig.). 3 fr. 50
9. *Grippe, Coqueluche, Oreillons, Diphtérie* (172 p. et 6 fig.). 3 fr. 50
10. *Streptococcie, Staphylococcie, Pneumococcie, Colibacillose, etc.* 3 fr. 50
11. *Intoxications* .... 6 fr.
12. *Maladies de la Nutrition* (diabète, goutte, obésité) .... 7 fr.
13. *Cancer.* .... 12 fr.
14. *Maladies de la Peau* .... 10 fr.
15. *Maladies de la Bouche, du Pharynx et de l'Œsophage* .... 5 fr.
16. *Maladies de l'Estomac.*
17. *Maladies de l'Intestin* ...... 9 fr.
18. *Maladies du Péritoine* ...... 5 fr.
19. *Maladies du Foie et de la Rate.*
20. *Maladies du Pancréas* ..... 7 fr.
21. *Maladies des Reins* .... 9 fr.
22. *Maladies des Organes génito-urinaires* .... 8 fr.
23. *Maladies du Cœur.*
24. *Maladies des Artères et de l'Aorte* .... 8 fr.
25. *Maladies des Veines et des Lymphatiques.*
26. *Maladies du Sang.*
27. *Maladies du Nez et du Larynx* .... 5 fr.
28. *Sémiologie de l'Appareil respiratoire* .... 4 fr.
29. *Mal. de l'Appar. respiratoire.* 16 fr.
30. *Maladies des Plèvres et du Médiastin.*
31. *Sémiologie nerveuse* .... 12 fr.
32. *Maladies de l'Encéphale.*
33. *Maladies mentales.*
34. *Maladies de la Moelle épinière.* 16 fr.
35. *Maladies des Méninges.*
36. *Maladies des Nerfs périphériques.*
37. *Névroses.*
38. *Maladies des Muscles* ...... 5 fr.
39. *Maladies des Os.*
40. *Maladies du Corps thyroïde, du Corps pituitaire et des Capsules surrénales.*

CHAQUE FASCICULE SE VEND SÉPARÉMENT

Chaque fascicule se vend également cartonné avec une augmentation de **1** fr. **50** par fascicule.

L'ouvrage complet coûtera environ 250 fr. — On peut souscrire en envoyant un acompte de 120 fr.

Les fascicules 1 à 15, 17, 18, 20 à 22, 24, 27 à 29 et 34 sont parus.

